



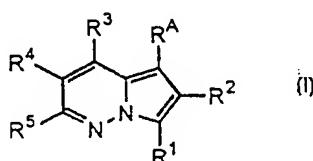
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/50, 31/535		A1	(11) 国際公開番号 WO 99/59999
			(43) 国際公開日 1999年11月25日 (25.11.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02630 (22) 国際出願日 1999年5月20日 (20.05.99) (30) 優先権データ 特願平10/139319 1998年5月21日 (21.05.98) 特願平10/244736 1998年8月31日 (31.08.98)		JP	(74) 代理人 井理士 山内秀晃 (YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大谷光昭 (OHTANI, Mitsuaki) [JP/JP] 〒630-8301 奈良県奈良市高畑町1342 Nara, (JP) 富士雅弘 (FUJI, Masahiro) [JP/JP] 〒577-0827 大阪府東大阪市衣摺4-5-23 Osaka, (JP) 福井喜一 (FUKUI, Yoshikazu) [JP/JP] 〒630-0251 奈良県生駒市谷田町843-6 Nara, (JP) 足立 誠 (ADACHI, Makoto) [JP/JP] 〒636-0941 奈良県生駒郡平群町緑ヶ丘6-18-22 Nara, (JP)		JP	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(添付公開書類) 国際調査報告書			

(54) Title: PYRROLO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES HAVING sPLA₂ INHIBITORY EFFECT

(54) 命名の名称 sPLA₂阻害作用を有するピロロ[1,2-b]ピリダジン誘導体



(57) Abstract

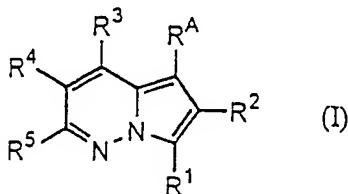
Compounds having sPLA₂ inhibitory effect represented by general formula (I), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof or solvates of the same, and sPLA₂ inhibitors containing the same as the active ingredient, wherein R¹ represents -(L¹)-R⁶ (wherein L¹ represents a divalent linking group having 1 to 18 atoms, etc.; and R⁶ represents a carbon ring having one or more non-interfering substituents, etc.); R² represents C₁₋₃ alkyl, etc.; R³ represents -(L²)-(acidic group); R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, a non-interfering substituent, a carbon ring, etc.; Xs independently represent each oxygen or sulfur; and R^A represents -C(=X)-C(=X)-NH₂, etc.

AM

(57)要約

s P L A₂阻害作用を有する化合物を提供する。

一般式 (I) :



[式中、R¹は、- (L¹) - R⁶ (式中、L¹は1~18原子の2価の連結基等であり、R⁶は非妨害性置換基によって1またはそれ以上置換された炭素環等)等; R²は、C1-C3アルキル等; R³は、- (L²) - (酸性基); R⁴およびR⁵は、水素原子、非妨害性置換基、炭素環基等; Xはそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子; R^Aは-C(=X)-C(=X)-NH₂等]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、およびそれらを有効成分として含有するs P L A₂阻害剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロ伐ガキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シニラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルギリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG ヨンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴースラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

s PLA₂ 阻害作用を有するピロロ [1, 2-b] ピリダジン誘導体

5 技術分野

本発明は、s PLA₂媒介性脂肪酸遊離の阻害に有効なピロロ [1, 2-b] ピリダジン誘導体に関する。

背景技術

10 s PLA₂ (分泌型ホスホリパーゼA₂) は膜のリン脂質を加水分解する酵素であり、その際生成されるアラキドン酸を出発物質とする、いわゆるアラキドン酸カスケードを支配する律速酵素であると考えられている。さらにリン脂質の加水分解の際、副生してくるリゾリン脂質は、循環器系疾患の重要なメディエーターとして知られている。従って、アラキドン酸カスケードやリゾリン脂質の過度の15 働きを平常化するには、s PLA₂媒介性脂肪酸 (例えば、アラキドン酸) 遊離を阻害する化合物、即ち s PLA₂ の活性またはその產生を阻害する化合物の開発が重要となる。このような化合物は敗血症性ショック、成人の呼吸困難症候群、肺臓炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳卒中、脳梗塞、炎症性大腸炎、乾癬、心不全、心筋梗塞等のような s PLA₂ 20 の過剰生成によって誘発および/または持続する状態の一般的治療において有用である。s PLA₂ の病態への関与はきわめて多岐にわたると考られ、しかもその作用は強力である。

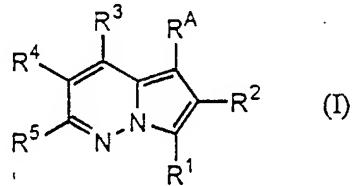
s PLA₂ 阻害剤としては、インドール誘導体 [EP-620214 (特開平7-010838)、EP-620215 (特開平7-025850)、EP-25 675110 (特開平7-285933)、WO 96/03376、およびWO 99/00360]、インデン誘導体 (WO 96/03120)、インドリジン

誘導体 (WO 96/03383)、およびナフタレン誘導体 (WO 97/21664、およびWO 9721716)、三環系誘導体 (WO 98/18464)、ピラゾール誘導体 (WO 98/24437)、フェニルアセトアミド誘導体 (WO 98/24756)、フェニルグリオキシルアミド誘導体 (WO 98/247594)、ピロール誘導体 (WO 98/25609) が知られている。

発明の開示

本発明は、 $s\text{PLA}_2$ 阻害作用を有し、敗血症性ショック、成人の呼吸困難症候群、脾臓炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳卒中、脳梗塞、炎症性大腸炎、乾癬、心不全、心筋梗塞の治療剤として有用なピロロ [1, 2-b] ピリダジン誘導体を提供する。

本発明は、i) 一般式 (I) :



[式中、R¹は (a) C₆—C₂₀アルキル、C₆—C₂₀アルケニル、C₆—C₂₀アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b) 1またはそれ以上、それぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された (a) で示した基、または (c) —(L¹)—R⁶ (式中、L¹は水素原子、窒素原子、炭素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される1～18原子の2価の連結基であり、R⁶は (a) または (b) から選択される基) から選択される基：

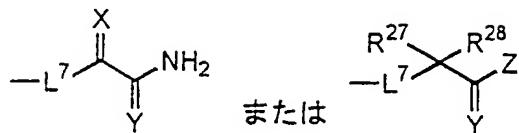
R²は、水素原子または非水素原子を1～4原子含む基：

R³は、—(L²)—(酸性基) (式中、L²は酸性基との連結基を示し、酸性基との連結基の長さは1～5である) :

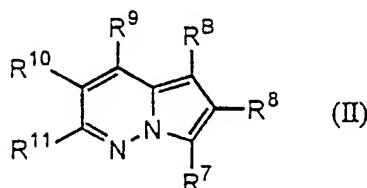
R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、炭素環基、非妨

害性置換基で置換された炭素環基、複素環基、または非妨害性置換基で置換された複素環基：および、

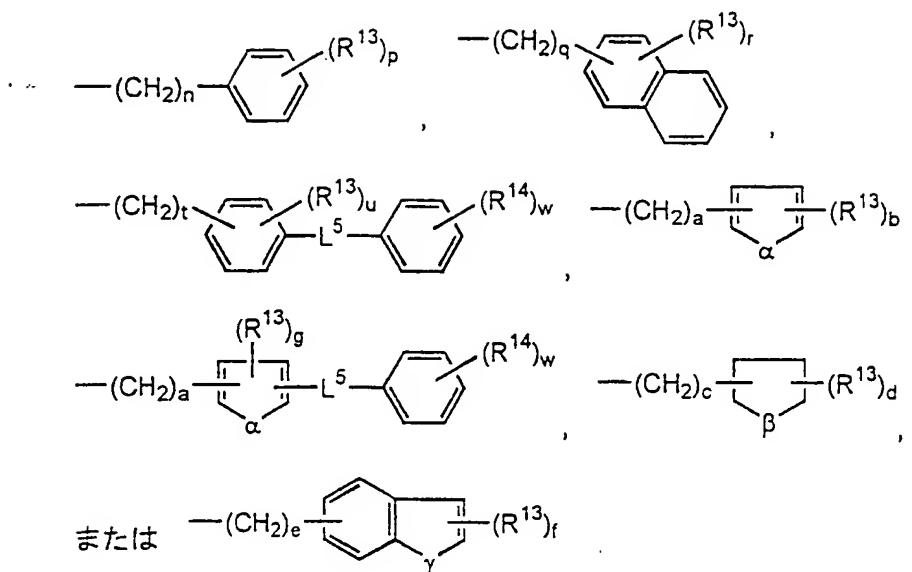
R[▲]は式：



5 (式中、L⁷は単結合または-C H₂-、-O-、-S-、-NH-、もしくは-C O-から選択される2価の基から選択される2価の連結基；R²⁷およびR²⁸はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C3アルキル、またはハロゲン；XおよびYはそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；Zは-NH₂または-NHNH₂）で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれら
10 の製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。さらに詳しくは、
i i) 一般式 (I I) :



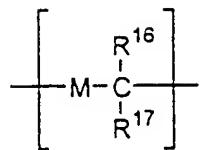
[式中、R⁷は、-(C H₂)_m-R¹² (mは1~6の整数、R¹²は(d)式：



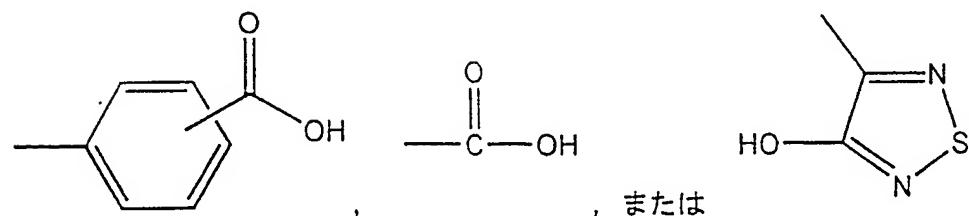
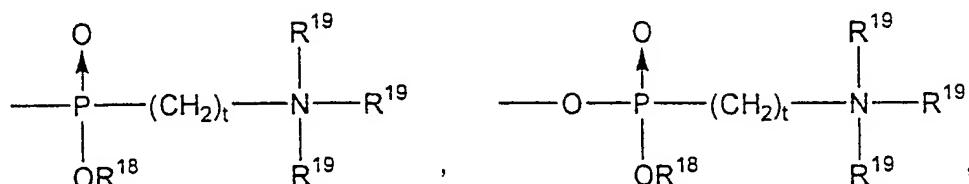
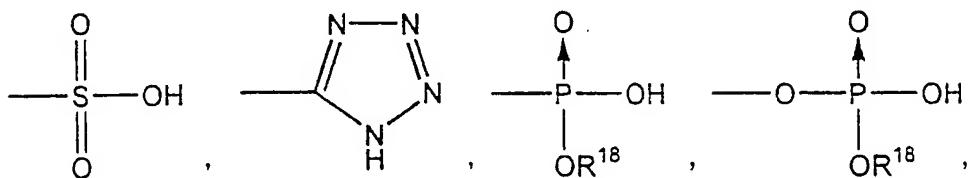
(式中、a、c、e、n、q、およびtはそれぞれ独立して0～2の整数、R¹およびR¹⁴はそれぞれ独立してハロゲン、C₁—C₁₀アルキル、C₁—C₁₀アルキルオキシ、C₁—C₁₀アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、およびC₁—C₁₀ハロアルキルから独立に選択される基、αは酸素原子または硫黄原子、L⁵は—(CH₂)_v—、—C=C—、—C≡C—、—O—、または—S—、vは0～2の整数、βは—CH₂—または—(CH₂)₂—、γは酸素原子または硫黄原子、bは0～3の整数、dは0～4の整数、f、p、およびwはそれぞれ独立して0～5の整数、gは0～2の整数、rは0～7の整数、uは0～4の整数)で表わされる基、または(e)C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルキルオキシ、C₁—C₆ハロアルキルオキシ、C₁—C₆ハロアルキル、アリール、およびハロゲンからなる群から選択される1もしくは2以上の置換基で置換された(d)の構成要素)から選択される基；

R⁸は、C₁—C₃アルキル、C₂—C₃アルケニル、C₃—C₄シクロアルキル、C₃—C₄シクロアルケニル、C₁—C₂ハロアルキル、C₁—C₃アルキルオキシ、またはC₁—C₃アルキルチオ；

R⁹は、—(L³)—R¹⁵ (式中、L³は式：



(式中、Mは $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{24})-$ 、または $-S-$ 、 R^{16} および
 R^{17} はそれぞれ独立して水素原子、C1-C10アルキル、アリール、アラルキ
 ル、アルキルオキシ、ハロアルキル、カルボキシ、またはハロゲン、 R^{24} は水素
 5 原子またはC1-C6アルキル)、 R^{15} は、式：

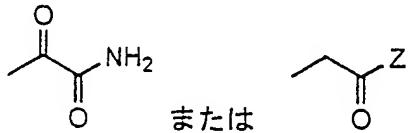


(式中、 R^{18} は水素原子、金属、またはC1-C10アルキル、 R^{19} はそれぞ
 れ独立して水素原子またはC1-C10アルキル、tは1~8の整数)：
 10 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して水素原子、C1-C8アルキル、C2-C
 8アルケニル、C2-C8アルキニル、C7-C12アラルキル、C7-C1
 2アルカリル、C3-C8シクロアルキル、C3-C8シクロアルケニル、フェ
 ニル、トリル、キシリル、ビフェニル、C1-C8アルキルオキシ、C2-C
 8アルケニルオキシ、C2-C8アルキニルオキシ、C2-C12アルキルオキ

シアルキル、C₂—C₁2アルキルオキシアルキルオキシ、C₂—C₁2アルキルカルボニル、C₂—C₁2アルキルカルボニルアミノ、C₂—C₁2アルキルオキシアミノ、C₂—C₁2アルキルオキシアミノカルボニル、C₁—C₁2アルキルアミノ、C₁—C₆アルキルチオ、C₂—C₁2アルキルチオカルボニル、

5 C₁—C₈アルキルスルフィニル、C₁—C₈アルキルスルホニル、C₂—C₈ハロアルキルオキシ、C₁—C₈ハロアルキルスルホニル、C₂—C₈ハロアルキル、C₁—C₈ヒドロキシアルキル、—C(O)O(C₁—C₈アルキル)、
—(CH₂)_z—O—(C₁—C₈アルキル)、ベンジルオキシ、アリールオキシ、アリールオキシC₁—C₈アルキル、アリールチオ、アリールチオC₁—C₈アルキル、シアノC₁—C₈アルキル、—(CONHSO₂R²⁵)、—CHO、アミノ、アミジノ、ハロゲン、カルバミル、カルボキシ、カルバルオキシ、—(CH₂)_z—COOH、シアノ、シアノグアニジル、グアニジノ、ヒドラジド(hydrazido)、ヒドラジノ、ヒドラジド(hydrazide)、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ヨード、ニトロ、ホスホノ、—SO₃H、チオアセタール、チオカルボニル、もしくはカルボニルから選択される非妨害性置換基、R²⁵はC₁—C₆アルキルまたはアリール、zは1～8の整数；および、

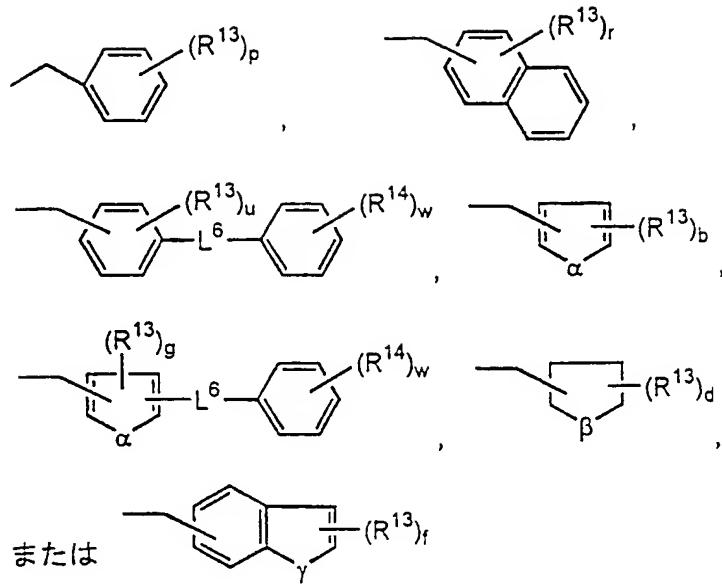
10 R⁸は式：



(式中、Zは前記と同意義)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドライ

20 ッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
b、d、f、p、r、u、および／またはwが2以上の場合、複数個のR¹³および複数個のR¹⁴はそれぞれ異なっていてもよい。R¹³がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

i i i) R¹およびR⁷が式：



(式中、 R^{13} 、 R^{14} 、 b 、 d 、 f 、 g 、 p 、 r 、 u 、 w 、 α 、 β 、および γ は前記と同意義； L^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ ）で示される i) または i-i) のいずれかに記載の化合物、そのプロ

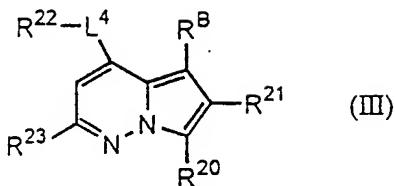
5 ドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

b 、 d 、 f 、 p 、 r 、 u 、および／または w が 2 以上の場合、複数個の R^{13} および複数個の R^{14} はそれぞれ異なっていてもよい。 R^{13} がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

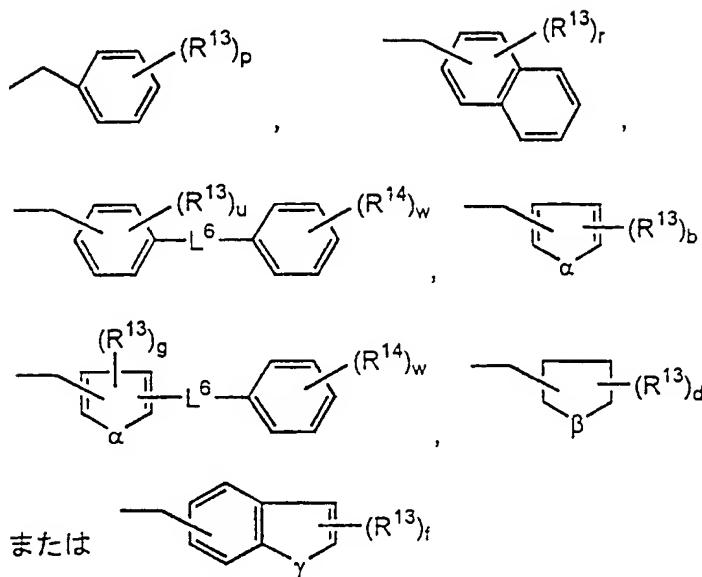
10 i-v) R^2 および R^8 が C1-C3 アルキルまたは C3-C4 シクロアルキルである i) ~ i-i) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

v) L^2 および L^3 が $-O-CH_2-$ である i) ~ i-v) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15 v-i) 一般式 (I I I) :



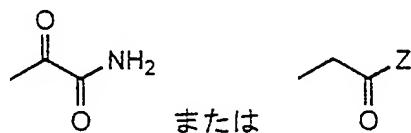
[式中、 R^{20} は式 :



(式中、 L^6 は単結合、 $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ ； R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、 C_1-C_10 アルキル、
 5 C_1-C_10 アルキルオキシ、 C_1-C_10 アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、および C_1-C_10 ハロアルキルから独立に選択される基； b は $0 \sim 3$ の整数、 d は $0 \sim 4$ の整数、 f 、 p 、および w はそれぞれ独立して $0 \sim 5$ の整数、
 10 g は $0 \sim 2$ の整数、 r は $0 \sim 7$ の整数、 u は $0 \sim 4$ の整数； α は酸素原子または
 硫黄原子； β は $-\text{C}_6\text{H}_4-$ または $-(\text{C}_6\text{H}_4)_2-$ 、 γ は酸素原子または硫黄原子；
 および γ は酸素原子または硫黄原子) で表わされる基；
 R^{21} は C_1-C_3 アルキルまたは C_3-C_4 シクロアルキル；
 L^4 は、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、
 C_6H_4- 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}_6\text{H}_5)-$ 、または $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4((\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Ph})-$ (式

中、 R^{24} は水素原子またはC1-C6アルキル、Phはフェニル)；
 R^{22} は、-COOH、-SO₃H、またはP(O)(OH)₂；および
 R^{23} は水素原子、C1-C6アルキル、C7-C12アラルキル、C1-C6ア
 ルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2
 5-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシ
 カルボニル、アリールオキシ、アリールオキシC1-C8アルキル、アリールチ
 オ、アリールチオC1-C8アルキル、シアノC1-C8アルキル、炭素環基、
 または複素環基；
 および R^B は式：

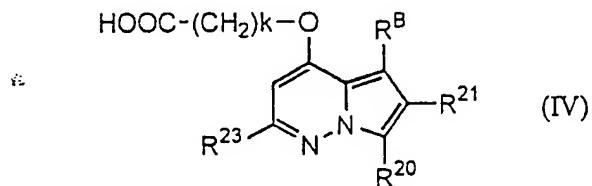
10



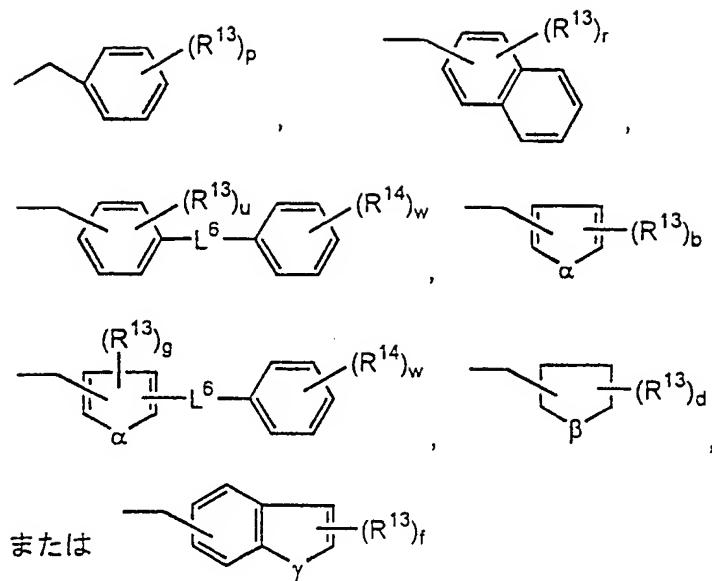
(式中、ZはZは-NH₂または-NHNH₂)で表わされる基]で示される化合
 物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの
 溶媒和物。

b、d、f、p、r、u、および／またはwが2以上の場合、複数個の R^{13}
 15 および複数個の R^{14} はそれぞれ異なっていてもよい。 R^{13} がナフチル基の置換
 基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

v i i) 一般式 (IV) :



[式中、 R^{20} は式：

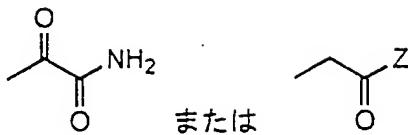


(式中、 L^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ ； R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、C1-C10アルキル、C1-C10アルキルオキシ、C1-C10アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、およびC1-C10ハロアルキルから独立に選択される基； b は0～3の整数、 d は0～4の整数、 f 、 p 、および w はそれぞれ独立して0～5の整数、 g は0～2の整数、 r は0～7の整数、 u は0～4の整数； α は酸素原子または硫黄原子； β は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ 、 γ は酸素原子または硫黄原子；および γ は酸素原子または硫黄原子）で表わされる基；

10 R^{21} はC1-C3アルキルまたはC3-C4シクロアルキル；

11 R^{23} は水素原子、C1-C6アルキル、C7-C12アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、アリールオキシC1-C8アルキル、アリールチオ、アリールチオC1-C8アルキル、シアノC1-C8アルキル、炭素環基、または複素環基；

12 R^8 は式：



(式中、ZはZは-NH₂または-NHNH₂)で表わされる基；

およびkは1～3の整数]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 v i i i) L⁴が-O-CH₂-であるv i)に記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

i x) R^AおよびR^Bが-COCONH₂であるi)～v i i i)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 x) R^AおよびR^Bが-CH₂CONH₂であるi)～v i i i)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

x i) R^AおよびR^Bが-CH₂CONHNH₂であるi)～v i i i)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

x i i) エステル型のプロドラッグであるi)～v i i i)のいずれかに記載のプロドラッグ。

x i i i) (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

20 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-メチルピロロ[1,2-

– b] ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸メチル、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–6–エチル–2–メチルピロロ [1, 2
– b] ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–2, 6–ジメチルピロロ [1, 2–b]
5 ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸メチル、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–2, 6–ジメチルピロロ [1, 2–b]
ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸エチル、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–2, 6–ジメチルピロロ [1, 2–b]
ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸 2–(モルホリン–4–イル)エチルエステ
10 ル、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–2, 6–ジメチルピロロ [1, 2–b]
ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–2, 6–ジメチルピロロ [1, 2–b]
ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸ナトリウム、
15 (5–アミノオキサリル–7–ベンジル–6–メチル–2–フェニルピロロ [1,
2–b] ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸メチル、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–6–メチル–2–フェニルピロロ [1,
2–b] ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–6–エチル–2–フェニルピロロ [1,
20 2–b] ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸メチル、
(5–アミノオキサリル–7–ベンジル–6–エチル–2–フェニルピロロ [1,
2–b] ピリダジン–4–イルオキシ)酢酸、
[5–アミノオキサリル–6–エチル–7–(2–フルオロベンジル)–2–フェ
ニルピロロ [1, 2–b] ピリダジン–4–イルオキシ]酢酸メチル、
25 [5–アミノオキサリル–6–エチル–7–(2–フルオロベンジル)–2–フェ
ニルピロロ [1, 2–b] ピリダジン–4–イルオキシ]酢酸、

[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-フルオロフェニル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、

[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-フルオロフェニル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、

5 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、

[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、

15 [5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(3-フェニノキシベンジル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(3-フェノキシベンジル)-ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、

20 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

25 (5-アミノオキサリル-2,7-ジベンジル-6-メチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-2, 7-ジベンジル-6-メチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

[5-アミノオキサリル-2, 6-ジメチル-7-[2-(4-フルオロフェニル)ベンジル]ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、また

5 は[5-アミノオキサリル-2, 6-ジメチル-7-[2-(4-フルオロフェニル)ベンジル]ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、
から選択されるピロロ [1, 2-b] ピリダジン化合物、そのプロドラッグ、その遊離の酸、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

x i v) (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、

15 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ [1, 2-b]

20 ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、

25 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

5 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、

5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、

10 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸エチル、

5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸ナトリウム、

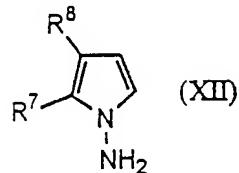
(5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

20 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

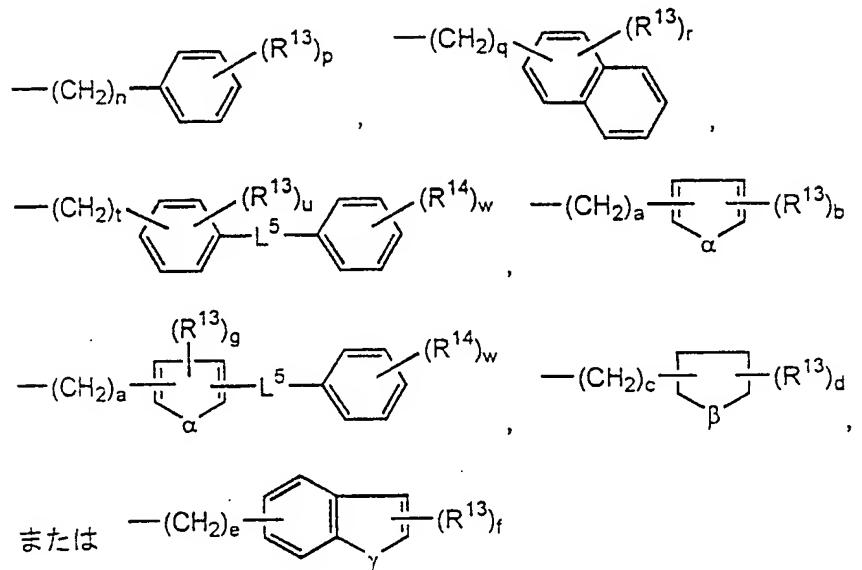
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、
5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エテルエステル、
5 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、または
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
10 から選択されるピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物、その製薬上許容される
塩、またはそれらの溶媒和物。
x v) i) ~ x i v) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬
組成物。
x v i) sPLA₂阻害剤である x v) 記載の医薬組成物。
15 x v i i) 炎症性疾患の治療または予防剤である x v) 記載の医薬組成物。
x v i i i) i) 記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物の治療上効果を
示す量と sPLA₂を接触させることからなる sPLA₂の関与する脂肪酸遊離
を阻害する方法。
x i x) i) 記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物の治療上効果を示す
20 量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、炎症性疾患の病理的作用を緩和
するための哺乳動物を治療する方法。
x x) i) 記載の化合物または i) 記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化
合物の有効量を含む医薬組成物の炎症性疾患の治療のための使用、
x x i) i) 記載の化合物または i) 記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化
25 合物の有効量を含む医薬組成物の sPLA₂による脂肪酸遊離を阻害するための
阻害剤としての使用。

x x i i) 本明細書において実施例として前記に示されているピロロ [1 , 2 - 4
b] - ピリダジン s P L A₂ 阻害剤。

x x i i i) 一般式 (X I I) :



5 (式中、 R⁷ は、 - (C H₂)_m - R¹² (m は 1 ~ 6 の整数、 R¹² は (d) 式 :



(式中、 a 、 c 、 e 、 n 、 q 、 および t はそれぞれ独立して 0 ~ 2 の整数、 R¹
 3 および R¹⁴ はそれぞれ独立してハロゲン、 C₁ - C₁₀ アルキル、 C₁ - C₁
 0 アルキルオキシ、 C₁ - C₁₀ アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、お
 10 より C₁ - C₁₀ ハロアルキルから独立に選択される基、 α は酸素原子または硫
 黄原子、 L⁵ は - (C H₂)_v - 、 - C = C - 、 - C ≡ C - 、 - O - 、または - S
 - 、 v は 0 ~ 2 の整数、 β は - C H₂ - または - (C H₂)₂ - 、 γ は酸素原子ま
 たは硫黄原子、 b は 0 ~ 3 の整数、 d は 0 ~ 4 の整数、 f 、 p 、 および w はそれ
 ぞれ独立して 0 ~ 5 の整数、 g は 0 ~ 2 の整数、 r は 0 ~ 7 の整数、 u は 0 ~ 4
 15 の整数) で表わされる基、または (e) C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ アルキ

ルオキシ、C 1 - C 6 ハロアルキルオキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、アリール⁵

およびハロゲンからなる群から選択される 1 もしくは 2 以上の置換基で置換された (d) の構成要素) から選択される基;

およびR⁸は、C 1 - C 3 アルキル、C 2 - C 3 アルケニル、C 3 - C 4 シクロ

5 アルキル、C 3 - C 4 シクロアルケニル、C 1 - C 2 ハロアルキル、C 1 - C 3 アルキルオキシ、またはC 1 - C 3 アルキルテオ]

で表わされる化合物、に関する。

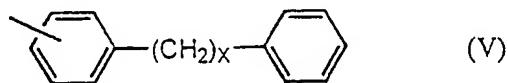
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノナニル、n-デカニル、n-ウンデカニル、n-ドデカニル、n-トリデカニル、n-テトラデカニル、n-ペンタデカニル、n-ヘキサデカニル、n-ヘプタデカニル、n-オクタデカニル、n-ノナデカニル、n-イコサニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数および 1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を意味する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。

本明細書中、「アルキニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および 1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を意味する。二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニル等が挙げられる。

25 本明細書中、「炭素環基」とは、飽和または不飽和であって、置換されたまたは置換されていない、環を形成している原子が水素原子以外は炭素原子のみであ

る 5 ~ 14 員環、好ましくは、5 ~ 10 員環、さらに好ましくは 5 ~ 7 員環の有機骨格から誘導される基を意味する。上記の炭素環が 2 ~ 3 個連続しているものも包含する。代表的な炭素環基としては、(f) シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、
 5 およびシクロオクチル）、シクロアルケニル（シクロブチレニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオブテニル）、フェニル、スピロ [5, 5] ウンデカニル、ナフチル、ノルボルニル、ビシクロヘプタジエニル、トリル、キシリル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、ジフェニルエチレニル、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチル、アントリル、
 10 ピフェニリル、ピベンジリル、および式 (V) :



(式中、x は 1 ~ 8 の整数) で表わされるフェニルアルキルフェニル誘導体が挙げられる。

スピロ [5, 5] ウンデカニルなる用語は、以下の式で示される基をいう。



15

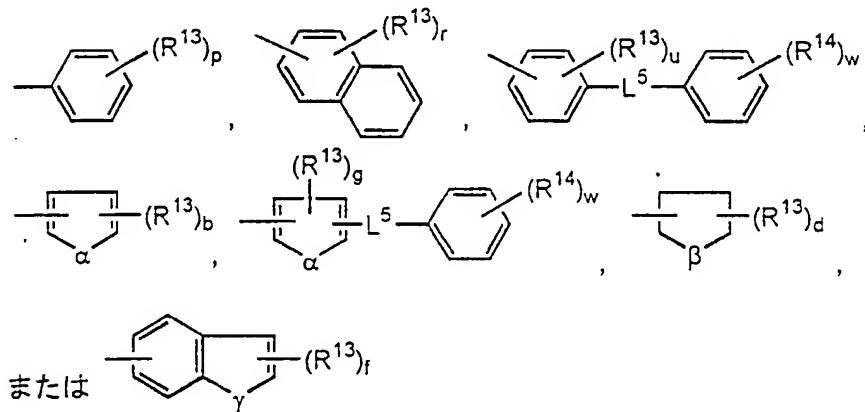
R^4 および R^5 における炭素環基としては、フェニル、シクロヘキシル等が好ましい。

本明細書中、「複素環基」とは、単環式または多環式であって、飽和または不飽和であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む 5 ~ 14 の環原子を有する、置換されたまたは置換されていない複素環骨格から誘導される基を意味する。例えば、ピリジル、ピロリル、ピリジニル、ピペリジニル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、フェニルイミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、カルバゾリ

ル、ノルハルマニル、アザインドリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、インダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、アントラニリル、1, 2-ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ブリニル、ブリジニル、ジブリジニル、フェニルピリジニル、ベンジルピリジニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、キノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサカニル、1, 3-ジオキソラニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、1, 4-チオキサニル、アゼチジニル、ヘキサメチレンイミニウム、ヘプタメチレンイミニウム、ピペラジニル等が挙げられる。

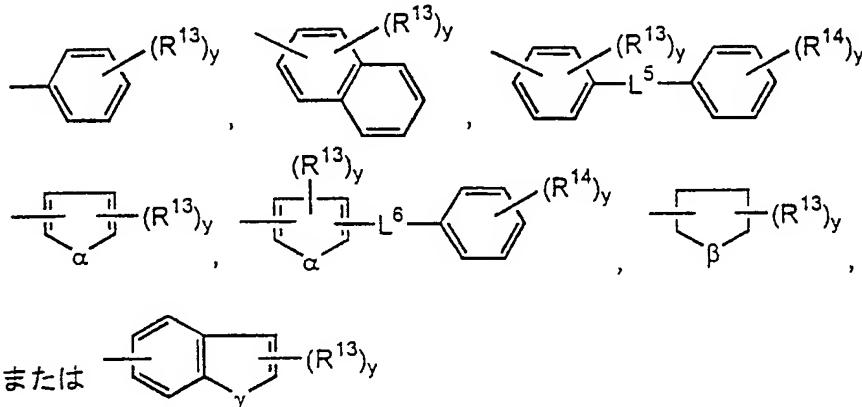
R⁴およびR⁵における複素環基としては、フリル、チエニル等が好ましい。

R¹における炭素環基および複素環としては、(g)式：



15 (式中: R¹³およびR¹⁴はそれぞれ独立してハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、--C₁-C₁₀アルキルオキシ、C₁-C₁₀アルキルチオ、アリール、ハテロアリール、およびC₁-C₁₀ハロアルキルから独立に選択される基、αは酸素原子または硫黄原子、L⁵は-(CH₂)_v-、-C=C-、-C≡C-、-O-、または-S-、vは0~2の整数、βは-CH₂-または-(CH₂)₂-、γは酸素原子または硫黄原子、bは0~3の整数、dは0~4の整数、f、pおよび

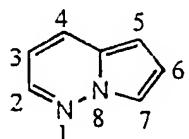
wは0～5の整数、rは0～7の整数、uは0～4の整数)が好ましい。b、d、f、g、p、r、u、および/またはwが2以上の場合、複数個のR¹³および複数個のR¹⁴はそれぞれ異なっていてもよい。R¹³がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。さらに好ましくは、(h)式:



5

(式中、R¹³、R¹⁴、α、β、およびγは前記と同意義、L⁶は-C H₂-、-C=C-、-C≡C-、-O-、または-S-、yは0または1)が挙げられる。R¹³がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

10 「ピロロ[1, 2-b]ピラジン骨格」は以下に示す構造を有し、環上示された数字は環上の置換位置を示す。



本明細書中、「非妨害性置換基」とは、式(I)で示されるピロロ[1, 2-b]ピリダジン骨格の2位、3位、および7位での置換に適當な基および上記の15 「炭素環基」および「複素環基」の置換に適當な基を意味する。例えば、C1-C8アルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8アルキニル、C7-C12アラルキル(例えば、ベンジルおよびフェネチル)、C7-C12アルカリル、C2-C8アルケニルオキシ、C2-C8アルキニルオキシ、C3-C8シクロア

ルキル、C₃—C₈シクロアルケニル、フェニル、トリル、キシリル、ビフェニル、C₁—C₈アルキルオキシ、C₂—C₁₂アルキルオキシアルキル（例えば、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、メチルオキシエチル、およびエチルオキシエチル）、C₂—C₁₂アルキルオキシアルキルオキシ（例えば、メチルオキシメチルオキシ、およびメチルオキシエチルオキシ）、C₂—C₁₂アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニルおよびエチルカルボニル）、C₂—C₁₂アルキルカルボニルアミノ（例えば、メチルカルボニルアミノおよびエチルカルボニルアミノ）、C₁—C₁₂アルキルオキシアミノ（例えば、メチルオキシアミノおよびエチルオキシアミノ）、C₂—C₁₂アルキルオキシアミノカルボニル（例えば、メチルオキシアミノカルボニルおよびエチルオキシアミノカルボニル）、C₁—C₁₂アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、およびエチルメチルアミノ）、C₁—C₆アルキルテオ、C₂—C₁₂アルキルテオカルボニル（例えば、メチルテオカルボニルおよびエチルテオカルボニル）、C₁—C₈アルキルスルフィニル（例えば、メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニル）、C₁—C₈アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルおよびエチルスルホニル）、C₂—C₈ハロアルキルオキシ（例えば、2-クロロエチルオキシおよび2-ブロモエチルオキシ）、C₁—C₈ハロアルキルスルホニル（例えば、クロロメチルスルホニルおよびブロモメチルスルホニル）、C₂—C₈ハロアルキル、C₁—C₈ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル）、—C(O)O(C₁—C₈アルキル）（例えば、メチルオキシカルボニルおよびエチルオキシカルボニル）、—(C₂H₅)₂O—(C₁—C₈アルキル）、ベンジルオキシ、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アリールチオ（例えば、フェニルチオ）、—(CONHSO₂R²⁵)、—CHO、アミノ、アミジノ、ハロゲン、カルバミル、カルボキシル、カルバルキルオキシ、—(CH₂)₂COOH（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、およびカルボキシプロピル）、シアノ、シアノグア

ニジノ、グアニジノ、ヒドラジド(hydrazido)、ヒドラジノ、ヒドラジド(hydrazide)、
ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、ホスホノ、-SO₃H、チオアセタ
ル、チオカルボニル、カルボニル、炭素環基、複素環基等が挙げられる (zは1
～8の整数、R²⁻⁵はC1-C6アルキルまたはアリール)。これらは、C1-C
5 6アルキル、C1-C6アルキルオキシ、C2-C6ハロアルキルオキシ、C1
-C6ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1もしくは2以
上の置換基で置換されていてもよい。

R¹における「非妨害性置換基」としては、ハロゲン、C1-C6アルキル、
C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ハロアルキル
10 が好ましい。さらに好ましくは、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3ア
ルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、C1-C3ハロアルキルが挙げられる。

R⁴、R⁵、R¹⁰、およびR¹¹における「非妨害性置換基」としては、(i)
C1-C6アルキル、アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アル
キルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハ
15 ロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、
アリールチオ、炭素環基、または複素環基が好ましい。さらに好ましくは、(j)
C1-C6アルキル、アラルキル、カルボキシ、C1-C6ヒドロキシアルキル、
フェニル、またはC1-C6アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。
20 本明細書中、「シクロアルキル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数を有す
る、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチ
ル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙
げられる。

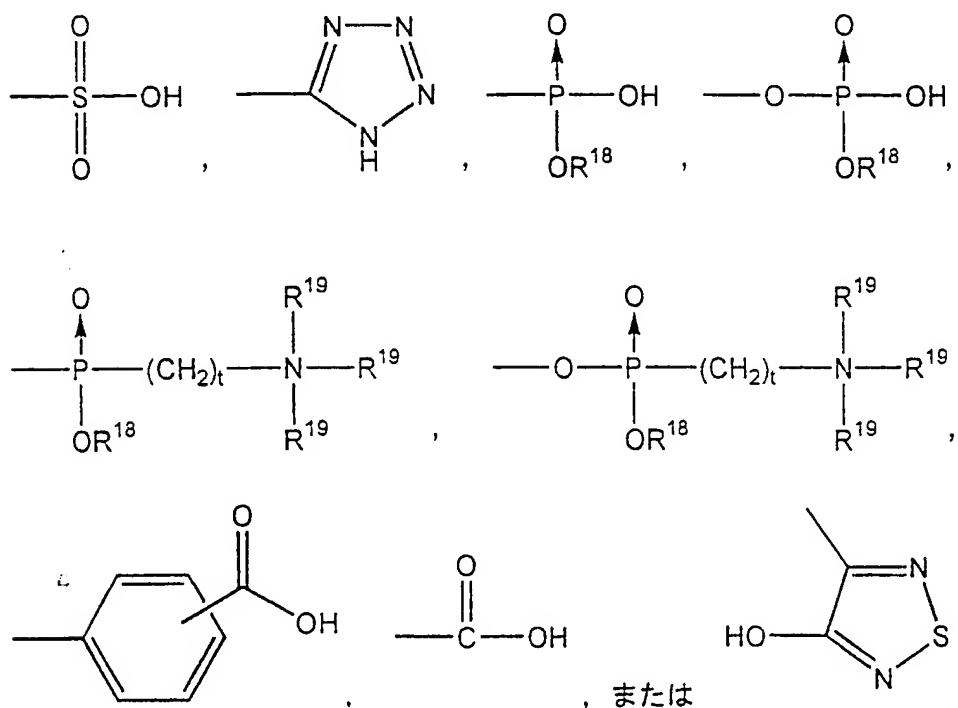
本明細書中、「シクロアルケニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数およ
び1個もしくは2個以上の二重結合を有する、環状の1価の炭化水素基を意味す
る。例えば、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニ

ル、2-シクロブテニル等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」としては、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

5 本明細書中、「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「酸性基」とは、適當な連結原子（後に「酸性基との連結基」として定義する）を介してピロロ[1,2-b]ピリダジン骨格に結合している時、
10 水素結合を可能にするプロトン供与体として働く有機基を意味する。例えば、(k)式：

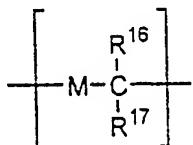


(式中、R¹⁸は水素原子、金属、またはC₁-C₁₀アルキル、R¹⁹はそれぞれ独立して水素原子またはC₁-C₁₀アルキル)で表わされる基が挙げられる。

15 好ましくは、(1)-COOH、-SO₃H、またはP(O)(OH)₂が挙げら

れる。さらに好ましくは、(m) $-COOH$ が挙げられる。

本明細書中、「酸性基との連結基」とは、 $-(L^2)-$ なる記号で表わされる 2 価連結基を意味し、通常の関係ではピロロ [1, 2-b] ピリダジン骨格の 4 位と「酸性基」を連結する役目をする。例えば、(n) 式：



5

(式中、M は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{24})-$ 、または $-S-$ 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して水素原子、C1-C10 アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、またはハロゲン) で表わされる基が挙げられる。好ましくは、(o) $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-N(R^{24})-CH_2-$ 、 $-CH_2-C$ 10 H_2- 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、または $-O-CH((CH_2)_2Ph)-$ (式中、 R^{24} は水素原子または C1-C6 アルキル、Ph はフェニル) が挙げられる。さらに好ましくは、(p) $-O-CH_2-$ または $-S-CH_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「酸性基との連結基の長さ」なる用語は、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン骨格の 4 位と「酸性基」をつなぐ連結基 $-(L^2)-$ の最短の鎖の原子の数 (水素原子を除く) を意味する。 $-(L^2)-$ に炭素環がある場合、算出した炭素環の直径とほぼ等しい数の原子として計数する。従って、酸性基との連結基におけるベンゼン環およびシクロヘキサン環は、 $-(L^2)-$ の長さを 2 原子として計数する。好ましい長さは、2~3 である。

一般式 (IV) における k は 1 が好ましい。

20 本明細書中、「ハロアルキル」とは、任意の位置で前記「ハロゲン」により置換された前記「アルキル」を意味する。例えば、クロロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロメチル、2-ブロモメチル等が挙げられる。

本明細書中、「ヒドロキシアルキル」とは、任意の位置で前記「ヒドロキシ」により置換された前記「アルキル」を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、2-

一ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。ヒドロキシメチルが好ましい。

本明細書中、「ハロアルキルオキシ」の「ハロアルキル」は前記と同義である。例えば、2-クロロエチルオキシ、2-トリフルオロエチルオキシ、2-クロロエチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。特に、フェニル、1-ナフチルが好ましい。該「アリール」は、C1-C6アルキル、ヒドロキシ、C1-C3アルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、置換もしくは非置換アミノ、シアノ、C1-C3ハロアルキル等で1またはそれ以上置換されていてもよい。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル）等が挙げられる。

本明細書中、「非水素原子を1~4原子含む基」とは、ピロロ[1,2-b]ピリダジン骨格の6位の置換基を形成する比較的小さな基であり、非水素原子単独または非水素原子および非水素原子の非置換結合価を満足させるために要求される水素原子からなる基をいう。例えば、(i i)-CF₃、-C1、-Br、-NO₂、-CN、-SO₃のような4つより多い非水素原子を含まない水素原子の存在しない基、および(i i i)-CH₃、-C₂H₅、-CH=CH₂、-CH(C₂H₅)₂、シクロプロピルのような4つより少ない非水素原子を含む水素原子を有する基が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」としては、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「置換アミノ」とは、C₁—C₆アルキル、アラルキル、C₁—C₆アルキルカルボニル、C₁—C₆アルキルオキシカルボニル等で1または2個所置換されたアミノを包含する。

一般式(XII)におけるR⁷はハロゲン、C₁—C₆アルキル、アリール、5 アルキルオキシ、もしくはアリールオキシで置換されていてもよいフェニルメチルまたはC₅—C₈シクロアルキルメチルが好ましい。

一般式(XII)におけるR⁸はC₁—C₆アルキルが好ましい。

一般式(I)で示される化合物のR¹～R⁵およびR⁸において、好ましい置換基の群を(A)～(W)で示す。(f)～(p)は前記と同意義。

10 R¹においては、(A)：—(L¹)—R⁶、(B)：—(CH₂)₁₋₂—(f)、(C)：—(CH₂)₁₋₂—(g)、(D)：—(CH₂)₁₋₂—(h)が好ましい。

R²においては、(E)：水素原子、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、またはC₁—C₃アルキルオキシ、(F)：C₁—C₃アルキルまたはC₃—C₄シクロアルキルが好ましい。

R⁴においては、(G)：—C(=O)—C(=O)—NH₂、—CH₂C(=O)—NH₂、または—CH₂C(=O)—NHNH₂、(H)：—C(=O)—C(=O)—NH₂が好ましい。

R³においては、(I)：—(n)—(k)、(J)：—(n)—(l)、(K)：—(n)—(m)、(L)：—(o)—(k)、(M)：—(o)—(l)、(N)：—(o)—(m)、(O)：—(p)—(k)、(P)：—(p)—(l)、(Q)：—(p)—(m)が好ましい。

R⁵においては、(R)：水素原子または非妨害性置換基、(S)：水素原子または(i)、(T)：水素原子または(j)が好ましい。

25 R⁶においては、(U)：水素原子または(i)、(V)：水素原子または(j)、(W)：水素原子が好ましい。

一般式 (1) で示される化合物の好ましい一群を以下に示す。すなわち、(R¹;
 R², R³, R⁴, R⁵) = (A, E, G, R, U), (A, E, G, R, V),
 (A, E, G, R, W), (A, E, G, S, U), (A, E, G, S, V),
 (A, E, G, S, W), (A, E, G, T, U), (A, E, G, T, V),
 5 (A, E, G, T, W), (A, E, H, R, U), (A, E, H, R, V),
 (A, E, H, R, W), (A, E, H, S, U), (A, E, H, S, V),
 (A, E, H, S, W), (A, E, H, T, U), (A, E, H, T, V),
 (A, E, H, T, W), (A, F, G, R, U), (A, F, G, R, V),
 (A, F, G, R, W), (A, F, G, S, U), (A, F, G, S, V),
 10 (A, F, G, S, W), (A, F, G, T, U), (A, F, G, T, V),
 (A, F, G, T, W), (A, F, H, R, U), (A, F, H, R, V),
 (A, F, H, R, W), (A, F, H, S, U), (A, F, H, S, V),
 (A, F, H, S, W), (A, F, H, T, U), (A, F, H, T, V),
 (A, F, H, T, W), (B, E, G, R, U), (B, E, G, R, V),
 15 (B, E, G, R, W), (B, E, G, S, U), (B, E, G, S, V),
 (B, E, G, S, W), (B, E, G, T, U), (B, E, G, T, V),
 (B, E, G, T, W), (B, E, H, R, U), (B, E, H, R, V),
 (B, E, H, R, W), (B, E, H, S, U), (B, E, H, S, V),
 (B, E, H, S, W), (B, E, H, T, U), (B, E, H, T, V),
 20 (B, E, H, T, W), (B, F, G, R, U), (B, F, G, R, V),
 (B, F, G, R, W), (B, F, G, S, U), (B, F, G, S, V),
 (B, F, G, S, W), (B, F, G, T, U), (B, F, G, T, V),
 (B, F, G, T, W), (B, F, H, R, U), (B, F, H, R, V),
 (B, F, H, R, W), (B, F, H, S, U), (B, F, H, S, V),
 25 (B, F, H, S, W), (B, F, H, T, U), (B, F, H, T, V),
 (B, F, H, T, W), (C, E, G, R, U), (C, E, G, R, V),

(C, E, G, R, W), (C, E, G, S, U), (C, E, G, S, V),
 (C, E, G, S, W), (C, E, G, T, U), (C, E, G, T, V),
 (C, E, G, T, W), (C, E, H, R, U), (C, E, H, R, V),
 (C, E, H, R, W), (C, E, H, S, U), (C, E, H, S, V),
 5 (C, E, H, S, W), (C, E, H, T, U), (C, E, H, T, V),
 (C, E, H, T, W), (C, F, G, R, U), (C, F, G, R, V),
 (C, F, G, R, W), (C, F, G, S, U), (C, F, G, S, V),
 (C, F, G, S, W), (C, F, G, T, U), (C, F, G, T, V),
 (C, F, G, T, W), (C, F, H, R, U), (C, F, H, R, V),
 10 (C, F, H, R, W), (C, F, H, S, U), (C, F, H, S, V),
 (C, F, H, S, W), (C, F, H, T, U), (C, F, H, T, V),
 (C, F, H, T, W), (D, E, G, R, U), (D, E, G, R, V),
 (D, E, G, R, W), (D, E, G, S, U), (D, E, G, S, V),
 (D, E, G, S, W), (D, E, G, T, U), (D, E, G, T, V),
 15 (D, E, G, T, W), (D, E, H, R, U), (D, E, H, R, V),
 (D, E, H, R, W), (D, E, H, S, U), (D, E, H, S, V),
 (D, E, H, S, W), (D, E, H, T, U), (D, E, H, T, V),
 (D, E, H, T, W), (D, F, G, R, U), (D, F, G, R, V),
 (D, F, G, R, W), (D, F, G, S, U), (D, F, G, S, V),
 20 (D, F, G, S, W), (D, F, G, T, U), (D, F, G, T, V),
 (D, F, G, T, W), (D, F, H, R, U), (D, F, H, R, V),
 (D, F, H, R, W), (D, F, H, S, U), (D, F, H, S, V),
 (D, F, H, S, W), (D, F, H, T, U), (D, F, H, T, V),
 (D, F, H, T, W) であり、それぞれに対し、R³が (I) ~ (Q) のいずれかである化合物が挙げられる。

本明細書中、「炎症性疾患」とは炎症性腸疾患、敗血症、敗血症ショック、成

人呼吸窮迫症候群、哮鳴炎、トラウマにより引き起こされるショック、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、脳内出血、脳梗塞、心不全 (cardiac failure)、心筋梗塞症、乾癬、囊胞性纖維症、脳卒中、急性気管支炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節症、痛風、脊髄炎 (spondylarthropathis)、強直性脊椎炎、ロイター症候群 (Reiter's syndrome)、乾癬関節症、脊椎炎 (enteropathic spondylitis)、年少者関節症 (Juvenile arthropathy) または年少者強直性脊椎炎 (juvenile ankylosing spondylitis)、反応性関節症 (Reactive arthropathy)、感染性関節炎または感染後の関節炎、淋菌性関節炎、結核性関節症、ウイルス性関節炎、菌による関節炎 (fungal arthritis)、梅毒性関節炎、ライム病、「脈管炎症候群」により引き起こされる関節炎、結節性多発動脈炎、過敏症脈管炎 (hypersensitivity vasculitis)、Luegenec 肉芽腫症 (Luegenec's granulomatosis)、多発性筋痛リウマチ (polymyalgia rheumatica)、関節細胞リウマチ (joint cell arteritis)、カルシウム結晶沈殿関節症 (calcium crystal deposition arthropathis)、偽通風、非関節性リウマチ (non-articular rheumatism)、滑液囊炎、腱滑膜炎 (tenosynovitis)、上頸炎 (テニス肘)、手根管症候群、繰り返し使用による障害 (タイピング) (repetitive use injury (typing))、関節炎の混合形態 (miscellaneous forms of arthritis)、神経障害性関節症疾患 (neuropathic joint disease (charco and joint))、出血性関節症、血管性紫斑病、肥厚性骨関節症、多中心性網組織球症、特定の疾患により引き起こされる関節炎 (arthritis associated with certain diseases)、surcoiosis、血色素沈着症、鎌状赤血球病および他のヘモグロビン異常症、高リボ蛋白血症、低γ-グロブリン血症、上皮小体機能亢進症、末端肥大症、家族性地中海熱、Behat 病 (Behat's Disease)、全身性自己免疫疾患紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosis)、もしくは再発性多発性軟骨炎のような疾患または脂肪酸の遊離を仲介する sPLA₂を阻害するのにまたはそれによってアラキドン酸カスケードおよびその有害な生成物を阻害もしくは予防するのに十分な量の一般式

(I) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とする
される関連疾患をいう。

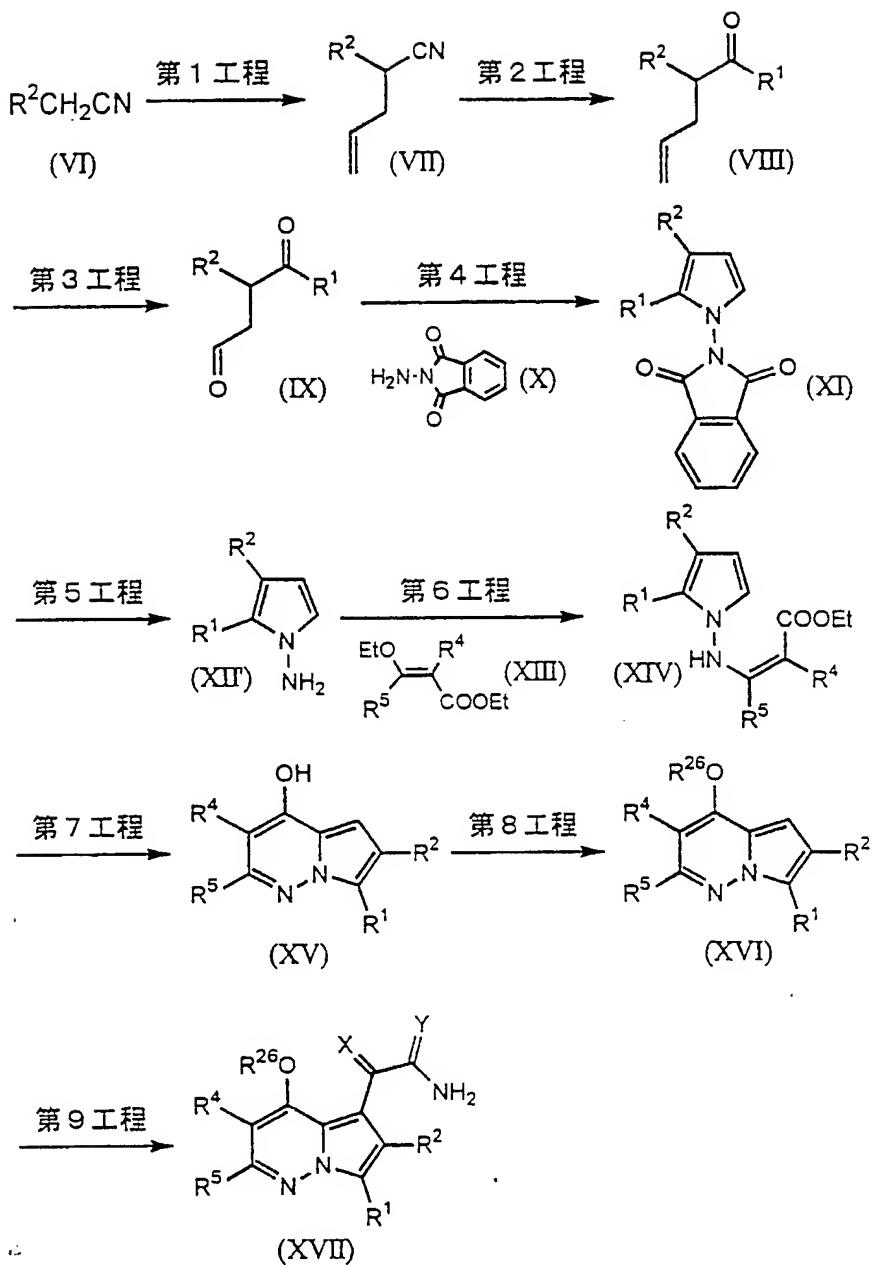
本明細書中、「哺乳動物」はヒトを包含する。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包
5 含する。

発明を実施するための最良の形態

一般式 (I) で表わされる本発明化合物は、以下に示す方法Aにより合成する
ことができる。また、方法Aにおける化合物 (XV) は方法Bによっても合成す
10 ることができる。

(方法A)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X 、および Y は前記と同意義、 R^{26} は酸性基を示す)

(第1工程)

5 市販されているまたは公知の方法により容易に得られる化合物 (VII) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の

溶媒に溶解し、-78°C～-20°C、好ましくは-78°C～-60°Cにてリチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の塩基を加えた後、同温度にてアリルブロミド、アリルクロリド等のアルケニルハライドを加え、1時間～24時間、好ましくは1時間～8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより、5 化合物 (VII) を得ることができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987, 1986 参照)。

(第2工程)

化合物 (VII) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒に溶解し、-20°C～0°C、好ましくは-15°C～-10°Cでグリニヤール試薬 ($R^1MgHal : Hal$ はハロゲンを示す) を加え、-20°C～30°C、好ましくは0°C～25°Cにて1～15時間、好ましくは1～8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより化合物 (VIII) を得ることができる (Synthesis, 996, 1988 参照)。

(第3工程)

15 本工程は分子内の二重結合をオゾン酸化する工程である。化合物 (VIII) をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等に溶解し、-78°C～0°C、好ましくは-78°C～-60°Cにてオゾンを通じる。生成したオゾニドを単離することなく、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィン、トリエトキシホスフィン、亜鉛-酢酸、接触水素添加等により還元的処理を行いアルデヒド体 (IX) 20 を得ることができる。

(第4工程)

化合物 (IX) をジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒に溶解し、化合物 (X) および塩酸、硫酸、酢酸等の酸を加えた後、50°C～100°Cにて0.5～3時間反応させることによりN位がフタルイミドで保護されたピロール誘導体 (XI) を得ることができる (Chem. Ber., 102, 3268, 1969 参照)。

(第5工程)

本工程は化合物(XI)のフタルイミドを脱保護する工程である。通常行われる脱保護反応(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)参照)により行うことができる。例えば、化合物(XI)を5 エタノール等のアルコール溶媒に溶解し、ヒドラジンを加え、50°C~100°Cにて0.5~3時間反応させることによりアミノ体(XII)を得ることができる。

(第6工程)

本工程はアミノ基のアルキル化を行う工程である。化合物(XII)と化合物10 (XIII)を100°C~150°Cにて10~60分反応させることにより、化合物(XIV)を得ることができる(J. Heterocyclic Chem., 31, 409, 1994参照)。

(第7工程)

本工程は、ピロロ[1,2-b]ピリダジン環を構築する工程である。化合物15 (XIV)をDowtherm-A、SAS-296等の溶媒に溶解し、150°C~250°Cにて1~8時間反応させることによりピロロ[1,2-b]ピリダジン誘導体(XV)を得ることができる(J. Heterocyclic Chem., 31, 409, 1994参照)。4位のヒドロキシル基は、通常の反応でハロゲンへと変換した後、チオール基等へ変換することができる。

20 (第8工程)

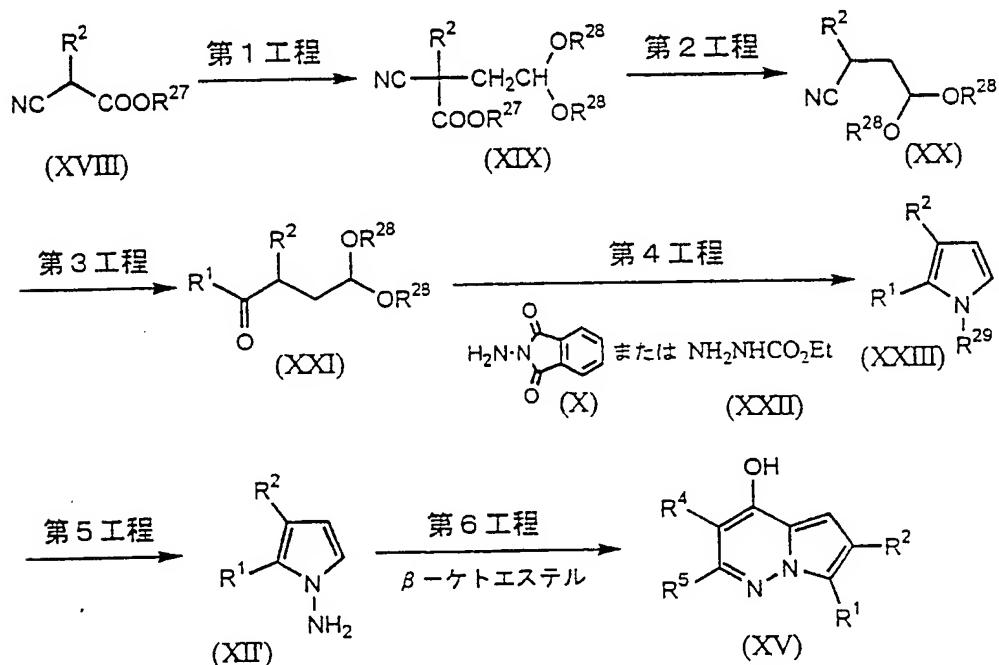
化合物(XV)をテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基およびR^{2a}-Hal(Halはハロゲン)を加え、0°C~100°C、好ましくは20~40°Cで1~15時間反応させることにより化合物(XVI)を得ることができる。

25 (第9工程)

本工程は、5位に置換基を導入する工程である。化合物(XVI)を1,2-

ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、 $\text{H a l} - \text{C} (= \text{X}) - \text{C} (= \text{X}) - \text{H a l}$ (例えば、塩化オキサリル) および $\text{N}-\text{メチルモルホリン}$ 、トリエチルアミン等の塩基を加え、 $30^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $40 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で $1 \sim 10$ 時間、好ましくは、 $3 \sim 6$ 時間攪拌する。反応液を冷アンモニア水に⁵ そそぎ、 $5 \sim 30$ 分、好ましくは、 $10 \sim 20$ 分攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物(XVIII)を得ることができる。

(方法B)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 は前記と同意義、 R^{27} は $\text{C}1-\text{C}3$ アルキル、 R^{28} は低級アルキルまたは隣接する酸素原子と一緒にになって $1,3$ -ジオキソラジ環を形成し、 R^{29} はフタルイミド残基または $-\text{NHCO}_2\text{Et}$ を表わす)¹⁰

(第1工程)

化合物(XVIII)をジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、ハロゲン化アルキル誘導体 (例えばプロモアセトアルデヒドエチレンアセタール等)、塩基 (例えば、炭酸カリウム、 $\text{t}-\text{ブロトキシカリウム}$ 、水素化ナトリウム等) を加え、室温 $\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で $3 \sim 80$ 時間、好ましくは $5 \sim 7$

0 時間反応させることにより化合物 (XIX) を得ることができる。

(第 2 工程)

化合物 (XIX) をジメチルスルホキシド等の溶媒に溶解し、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の試薬を加え、20°C～200°C、好ましくは100°C～185°Cで1～20時間、好ましくは3～15時間反応させることにより化合物 (XX) を得ることができる。

(第 3 工程)

グリニャール試薬 (R^1MgHal , Hal はハロゲン) または R^1Li のエーテル、テトラヒドロフラン、またはジメトキシエタン溶液中に、化合物 (XX) のエーテル、テトラヒドロフラン、またはジメトキシエタン溶液を -20°C～30°Cで加え、0°C～70°C、好ましくは20°C～60°Cで1～48時間、好ましくは2～24時間反応させることにより化合物 (XXI) を得ることができる。

(第 4 工程)

化合物 (XXI) をエタノール、メタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、N-アミノフタルイミド (化合物 (X)) またはエチルカルバゼート (化合物 (XXII)) 、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等の酸を加え、20°C～120°C、好ましくは50°C～100°Cで5分～2時間、好ましくは10分～1時間反応させることにより化合物 (XXIII) を得ることができる。

20 (第 5 工程)

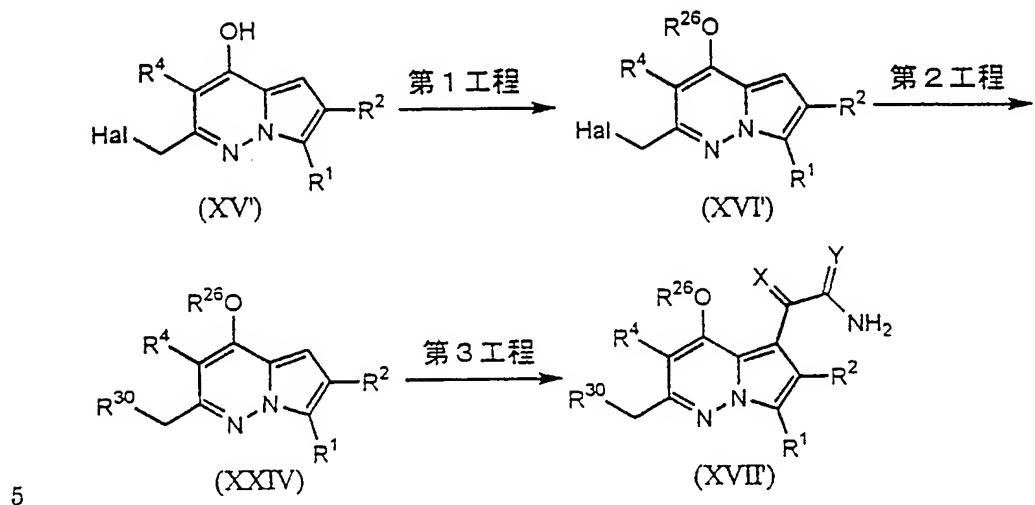
方法 A 第 5 工程と同様の反応を行うことにより化合物 (XII') を得ることができる。

(第 6 工程)

化合物 (XII') をクロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒に溶解し、 β -ケトエステル (例えば、アセト酢酸メチルエステル) 、酸触媒 (例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、

硫酸、トリフルオロ酢酸)を加え、1～20時間、好ましくは3～15時間反応させることにより化合物(XV)を得ることができる。反応系中に生じる水は、モレキュラージープ4A等を充填したDean-Starkで脱水する。

(方法C)



5

[式中、R¹、R²、R⁴、R²⁶、X、およびYは前記と同意義、Halはハロゲン、R³⁰は-O-R³¹、-SR³¹、-NHR³¹、-N(R³¹)₂、-CN、-N₃等(式中、R³¹は同一または異なってアルキル、アリール等を示す)]

(第1工程)

10 方法A第8工程と同様の反応を行うことにより化合物(XVI')を得ることができる。

(第2工程)

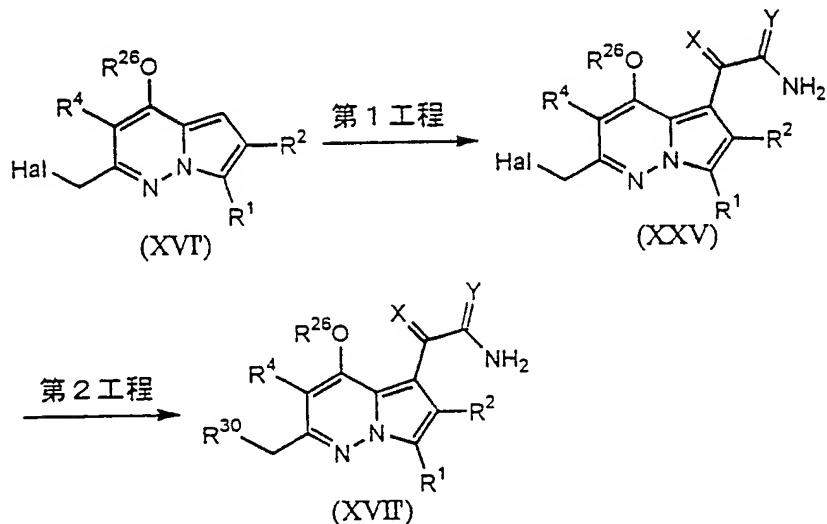
化合物(XVI')をジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の溶媒に溶解し、脱ハロゲン化水素剤として炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、カリウムターピトキシド等の塩基を加え、さらにR³¹OH、R³¹SH、R³¹NH₂、(R³¹)₂NH等の試薬を加え、-20℃～100℃、好ましくは

0°C～80°Cで1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより化合物(XXIV)を得ることができる。

(第3工程)

方法A第9工程と同様の反応を行うことにより化合物(XVII')を得ることができる。

(方法D)



(式中、R¹、R²、R⁴、R²⁶、R³⁰、X、Y、およびHalは前記と同意義)

(第1工程)

方法A第9工程と同様の反応を行うことにより化合物(XXV)を得ることができる。

(第2工程)

方法C第2工程と同様の反応を行うことにより化合物(XVII')を得ることができる。

本発明化合物が、酸性または塩基性の官能基を有する化合物である場合は、そのもとの化合物よりも水溶性が高く、かつ生理的に適切な様々な塩を形成することができる。代表的な製薬上許容される塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属およびアルカリ

土類金属の塩が含まれるがそれらに限定されない。塩は溶液中の酸を塩基で処理するか、または酸をイオン交換樹脂に接触させることによって遊離の酸から簡便に製造される。本発明化合物の比較的無毒の無機塩基及び有機塩基の付加塩、例えば、本発明化合物と塩を形成するに十分な塩基性を有する窒素塩基から誘導されるアミンカチオン、アンモニウム、第四級アンモニウムは製薬上許容される塩の定義に包含される（例えば、S. M. Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)）。さらに本発明化合物の塩基性基は適当な有機または無機の酸と反応させてアセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ピカルボネート、ビスルフェート、ビタータレート、ボレート、ブロミド、カムシレート、カーボネート、クロライド、クラブラネート、シトレート、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フルオライド、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドロキシナフトエート、イオダイド、イソチオネート、ラクテート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マルセエート、マンデレート、メシレート、メチルブロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナブシレート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パントセネート、ホスフェート、ポリガラクトウロネート、サリシレート、ステアレート、スバセテート、スシネート、タネート、タルトレート、トシレート、トチフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、バレレート等の塩を形成する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

本発明のある化合物が1またはそれ以上のキラル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。R-およびS-異性体、シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含むR-およびS-異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不齊炭素原子はアルキル基のような、

置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。本発明化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、酸誘導体が哺乳類生物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (B u n g a r d , H. , Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。エステル型のプロドラッグはよく知られており (Silverman, Richard B, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Chapter 8, New York, NY Academic Press, ISBN 0-12-64370-0 参照)、本発明化合物のプロドラッグの形態としても好ましく、また、本明細書に記載されている炎症疾患を治療する方法に用いるプロドラッグとしても好ましい。例えばもとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。本発明化合物が有している酸性基から誘導される単純な脂肪族のまたは芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、およびN, N-ジエチルグリコールアミドエステルが挙げられる。

メチルエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナ

トリウム塩とヨウ化メチル (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. 28,956-6 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

エチルエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化エチル (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. I-778-0 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

N,N-ジエチルグリコールアミドエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナトリウム塩と2-クロロ-N,N-ジエチルアセトアミド (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. 25,099-6 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

モルホリノエチルエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナトリウム塩と4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. C4,220-3 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物によって、sPLA₂で開始される脂肪酸の遊離が予防または治療上有意に減少することを意味する。「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の他の成分と適合し、受容者にとって有害ではない担体、希釈剤または添加剤を意味する。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、sPLA₂阻害作用を有する。従って、一般式 (I)、(II)、(III)、および (IV) で示される化

物、そのプロドラッグ誘導体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水溶媒和物和物の治療有効量を哺乳類（ヒトを含む）に投与することにより、敗血症性ショック、成人の呼吸困難症候群、肺炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳卒中、脳梗塞、炎症性大腸炎、
5 乾癬、心不全、心筋梗塞等の疾患の治療剤として使用することができる。

本発明化合物は経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内を含む様々な経路によって投与できる。本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。
10

本発明の組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシャー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏の型にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。
15

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、
20 静脈注射のために本発明化合物を 2 mg / ml の濃度になるよう、4% デキストロース / 0.5% クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固体の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固体担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つまたはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭
25

酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約 15 ～約 99 重量% の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固体担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

10 無菌液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく碎いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

凍結乾燥製剤は、活性成分を水等の溶媒に溶解し、必要であればクエン酸、エト酸、ポリリン酸、またはそれらの塩等の溶解補助剤およびマンニトール、キシリトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、ラクトースまたはマルトース等の安定化剤を加え、それらを凍結乾燥することにより製造することができる。

20 $sPLA_2$ が媒介する脂肪酸の遊離を阻害することによる本発明方法は、前記のように、哺乳動物の $sPLA_2$ と治療上有効な量のピロロ [1, 2-b] ピリダジン $sPLA_2$ 阻害剤（およびそのような阻害剤を含有する製剤）が接觸することからなる：

25 本発明化合物（すなわち、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) で

表わされる化合物またはこれらの化合物を含有する医薬製剤) は、哺乳動物に投与するためには 1 回の服用量の形態であるのが好ましい。1 回の服用量の形態としては、カプセル剤もしくはそれ自身の錠剤、またはこれらのうちのいくつかを挙げることができる。1 回服用分の製剤中の有効成分の量は、約 0.1 ~ 約 10 5 00 ミリグラムの間で、特別な治療においてはそれ以上の範囲で変更または調節することができる。患者の年齢や状態によって服用量を慣例的に変えることも必要であろうと判断される。服用量はまた、投与ルートにもよるであろう。

ピロロ [1, 2-b] ピリダジン s PLA₂ 阻害剤 (およびこれらの阻害剤を含有する製剤) を用いた敗血症の治療の改良方法は、以下のように行われる：
10 本発明阻害剤は、皮下や筋肉組織中への注射により、または血管中への注射により投与される。静脈注射は哺乳動物の治療にとって好ましい投与形態であり、循環系へ即時に到達し、効果を発揮する。これは、特に緊急を要する状態では好ましい。

患者の年齢や状態によって服用量を慣例的に変えることも必要であろうと判断 15 される。治療上または予防上の効果を得るために、本発明に従い、特別な状況、例えば投与される化合物、投与ルート、および患者の状態に応じて特別な投与量が設定される。典型的な 1 日の服用量は、本発明の活性成分としての化合物 (I) の毒性を表わさない投与量レベルである約 0.01 mg / kg ~ 約 50 mg / kg
g / 体重を包含する。

20 本発明は、治療上有効な量の阻害剤を必要とする哺乳動物に投与することによる、炎症性疾患 (例えば、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、喘息) の治療または予防方法である。敗血症の患者に対する投与は、継続的にまたは断続的に行うことができる。

敗血症の治療を始めるにあたっての決定は、敗血症の臨床症状の出現または敗 25 血症カスケード (腎臓の合併症、凝結異常、または多臓器障害を含む) の開始を示す臨床検査に基づく。典型的な臨床症状としては、発熱、悪寒、頻脈、頻呼吸、

精神的な興奮状態の変更、低体温、高体温、呼吸または心拍数の加速または抑制、白血球数の増加または減少、および高血圧が挙げられる。これらの症状および他の症状は、Harrison's Principles of Internal Medicine (ISBN 0-07-032370-4) 1994, page 511-515 等の模範的な参考文献で述べられているように当業者にはよく知られている。

治療期間を決定するための判断は、市販のアッセイ手法を用いた臨床試験による結果から、敗血症の徴候がまったく見られないかどうかによって行われる。本発明方法は、継続的または断続的に阻害剤の治療上の有効量を投与することによって行われてもよい。投与は、トータルで約 60 日間まで、治療手段として好ましくは継続して 10 日間まで行うことができる。

本発明方法による治療の終了の判断は、商業的に利用できるアッセイもしくは機器使用による標準的な臨床検査室の結果または敗血症に特徴的な臨床症状の消滅によって支持される。治療は敗血症の再発により再開することができる。小児における敗血症も、本発明における方法、化合物、および製剤により治療することができる。

本発明化合物が結晶化する場合は、様々な結晶形および結晶性を示しうる。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

20 Me : メチル

Et : エチル

Pr : プロピル

Ph : フェニル

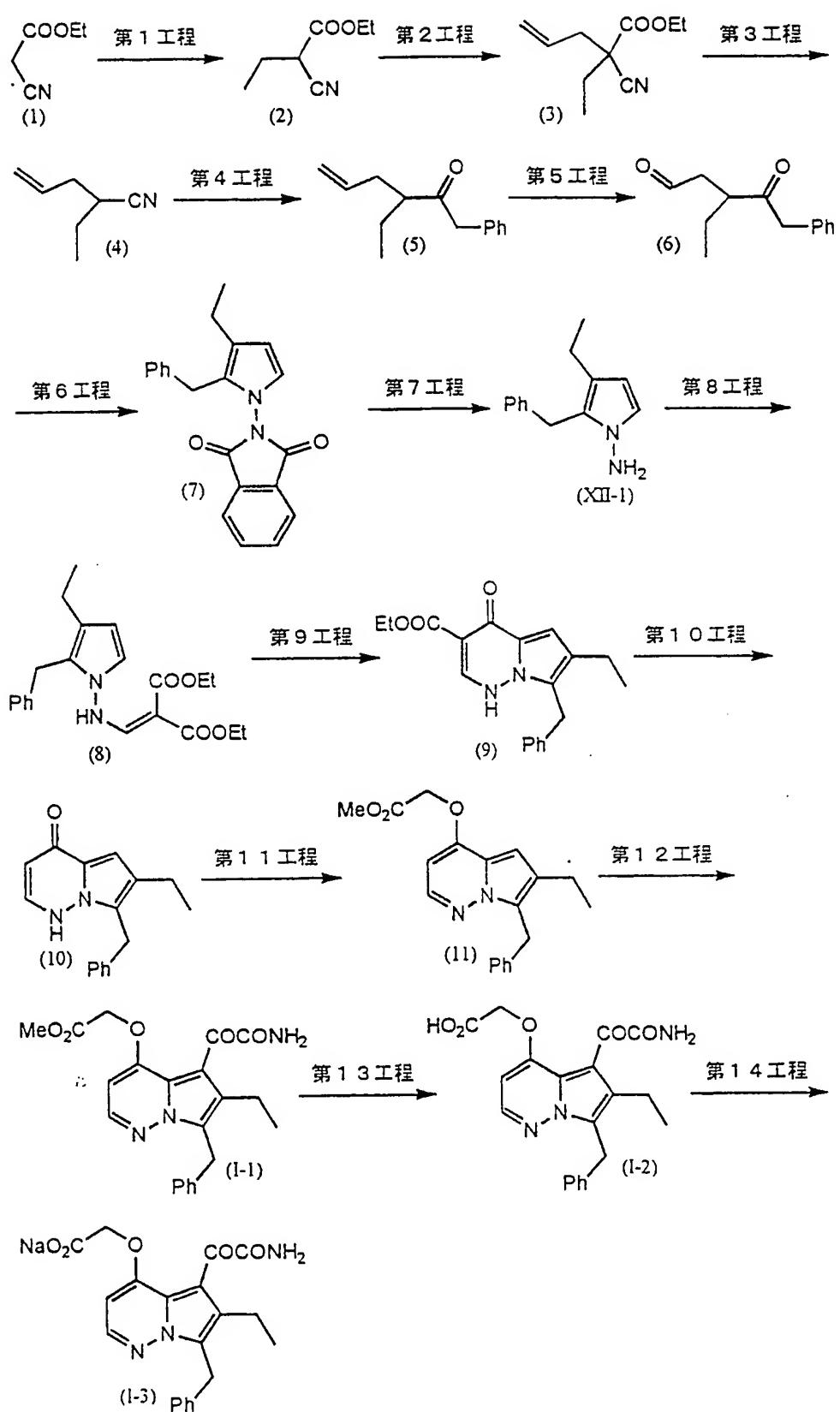
NPhth : フタロイルイミド

25 融点における (d) : 分解点

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

実施例

実施例 1



実施例 1 - 第 1 工程

化合物(1) (18.2 g, 0.160 mol)、90%アセトアルデヒド (9.43 g, 0.190 mol) を酢酸 (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (300 mg) とピペリジン (0.63 ml, 6.37 mmol) の酢酸溶液 (10 ml) を加え、水素雰囲気下に圧力を1～5 気圧に保持しながら3時間室温で攪拌した。反応液は触媒を濾過して除き、トルエンで希釈して水洗した後、減圧下蒸留を行い沸点92～94°C (13 mmHg) の化合物(2) (20.00 g, 88%) を無色の液体として得た (OS, III, 385, 1955, J. Am. Chem. Soc., 66, 886 (1944) 参照)。

実施例 1 - 第 2 工程

化合物(2) (19.2 g, 0.140 mol) をアセトン (200 ml) に溶解し、アリルブロミド (60.2 ml, 0.700 mol)、炭酸カリウム (36.0 g, 0.260 mol) を加えて5時間還流攪拌した。反応液を濾過した後、濾液は減圧下蒸留を行い沸点107～109°C (14 mmHg) の化合物(3) (22.0 g, 89%) を無色の液体として得た (Compt. Rend., 253, 1808 (1961) 参照)。

実施例 1 - 第 3 工程

化合物(3) (16.8 g, 92.5 mmol)、酢酸カリウム (10.0 g, 102 mmol) をジメチルスルホキシド (85 ml) に溶解し、150°Cで5時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出を行い、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した後、常圧下蒸留を行い沸点168～172°Cの化合物(4) (8.00 g, 79%) を無色の液体として得た (Compt. Rend., 253, 1808 (1961) 及び Indian J. Chem., 25, 1249 (1986) 参照)。

また、化合物(4)は、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1837, 1986と同様の方法によっても合成することが可能である。

実施例 1 - 第 4 工程

マグネシウム (3.03 g, 0.125 mol) と1, 2-ジブロモエタン (0.49 ml, 5.67 mmol) のエーテル溶液 (70 ml) にベンジルブロミド (21.3 g, 0.125 mmol) の

エーテル溶液 (30 ml) を氷冷下滴下し、室温に戻してマグネシウムが溶解するまで攪拌した。その後化合物 (4) (12.4 g, 0.113 mol) のエーテル溶液 (30 ml) を滴下し、2 時間ゆっくりと還流攪拌した。反応液は氷冷下水を加えた後、2.5 規定硫酸 (50 ml) で酸性とし、90 °C の水浴上でエーテルを留去しながら 10 5 分間攪拌した。その後、反応液をエーテルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトに付した。酢酸エチル : ヘキサン (1 : 20) の溶出留分を減圧下蒸留し、沸点 90 - 91 °C (0.4 mmHg) の化合物 (5) (17.6 g, 77%) を無色の液体として得た (Synthesis, 996, 1988 参照)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.81 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.41 - 1.78 (2H, m), 2.09 - 2.41 (2H, m), 2.56 - 2.70 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.96 - 5.06 (2H, m), 5.56 - 5.77 (1H, m), 7.15 - 7.37 (5H, m).

実施例 1 - 第 5 工程

化合物 (5) (13.4 g, 66.1 mmol) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、-78 °C 15 で原料が消失するまでオゾンを通じた。過剰のオゾンをアルゴンで置換した後、トリフェニルホスフィン (17.7 g, 67.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) を加え、室温下 30 分攪拌した。その後溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルとヘキサンの混合溶液で洗いながら濾過し、濾液は減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル : ヘキサン (1 : 4) で溶出 20 し、化合物 (6) (11.2 g, 83%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.87 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.41 - 1.75 (2H, m), 2.50 (1H, dd, $J = 18.3, 3.9$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 18.3, 9.6$ Hz), 3.06 - 3.15 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.20 - 7.36 (5H, m), 9.70 (1H, s).

実施例 1 - 第 6 工程

25 化合物 (6) (11.2 g, 54.6 mmol) と N-アミノフタルイミド (8.85 g, 54.6 mmol) をジオキサン (250 ml) に懸濁させ、5 規定塩酸 (6 ml, 30.0 mmol) を加え、1

00 °Cで30分加熱攪拌した。反応液は半分程留去し、エーテルで希釈して、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトに付した。クロロホルム：ヘキサン（2：1）の溶出留分をヘキサンで再結晶し融点153-154°Cの化合物（7）（14.8g, 82%）
5 を無色の結晶として得た（Chem. Ber., 102, 3268(1969)参照）。

元素分析 C₂₁H₁₈N₂O₂として

計算値：C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48.

実験値：C, 76.11; H, 5.47; N, 8.69.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.81 (2H, s),
10 6.24 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.60 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.91 - 7.03 (5H, m), 7.74 - 7.83
(4H, m).

実施例 1 - 第 7 工程

化合物（7）（14.9 g, 45.2 mmol）をエタノール（300 ml）に懸濁させ、ヒドラジン-水和物（5.5 ml, 113 mmol）を加え、100 °Cで30分加熱攪拌した
15 。析出した結晶を濾過して除き、濾液は溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し、クロロホルムを溶出溶媒として化合物（XII-1）
（9.00 g, 99%）を無色の油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.46 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.99 (2H, s),
20 4.23 (1H, br s), 5.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.07 - 7.30 (5H,
m).

実施例 1 - 第 8 工程

化合物（XII-1）（6.38 g, 31.9 mmol）にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（7.57 g, 35.0 mmol）を加え、125 °Cで40分間、生成するエタノールを除去しながら加熱した。反応液にヘキサンを加え析出した結晶を濾取し、融点60-61°Cの化合物（8）（7.67g, 65%）を無色の結晶として得た。また母液はシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1：6）を溶出溶媒と

して精製し、同様に化合物 (8) (3.54 g, 30%) を無色の結晶として得た (J. Heterocyclic Chem., 31, 409, 1994 参照)。

元素分析 $C_{21}H_{26}N_2O_4$ として

計算値 : C, 68.09; H, 7.07; N, 7.56.

5 実験値 : C, 67.69; H, 7.06; N, 7.68.

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33 (t, J = 6.9 Hz), 2.51 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.00 - 7.28 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 11.1 Hz), 10.32 (1H, d, J = 11.1 Hz).

10 実施例 1 - 第 9 工程

化合物 (8) (11.9 g, 32.1 mmol) を SAS-296 (フェニルキシリルエタン) に溶解し、アルゴン雰囲気下 200 ~ 210 °C で 5 時間加熱した。反応液をシリカゲルクロマトに付し、トルエン : ヘキサン (1 : 2) を溶出溶媒として精製し、化合物 (9) (6.85 g, 66%) を黄色の結晶として得た。これをヘキサンより再結

15 晶すると融点 75 - 76 °C を示した。

元素分析 $C_{19}H_{20}N_2O_3$ として

計算値 : C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64.

実験値 : C, 70.22; H, 6.28; N, 8.88.

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, s),

20 6.88 (1H, s), 7.12 - 7.25 (5H, m), 8.28 (1H, s), 12.18 (1H, s).

実施例 1 - 第 10 工程

化合物 (9) (3.02 g, 9.30 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、塩化ナトリウム (598 mg, 10.2 mmol)、 H_2O (519 mg, 28.8 mmol) を加え、150 °C で 4 時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、選られた残渣をシリカゲ

25 グルクロマトに付し、酢酸エチル : ヘキサン (1 : 4) を溶出溶媒として精製し、化合物 (10) (1.32 g, 63%) を無色の結晶として得た。これをエーテル - ヘキ

サンより再結晶すると融点 113 - 114 °Cを示した。

元素分析 C₁₆H₁₆N₂O として

計算値 : C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10.

実験値 : C, 75.93; H, 6.45; N, 11.27.

5 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.39 (2H, s),
5.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.53 (1H, s), 7.12 - 7.25 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 1 - 第 1 1 工程

化合物 (10) (1.03 g, 4.10 mmol) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し
、炭酸カリウム (680 mg, 4.92 mmol) 、プロモ酢酸メチル (753 mg, 4.92 m
10 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を加え、50 °Cで 3 時間加熱攪拌した。
反応液をクロロホルムで希釈して濾過し、濾液は飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネ
シウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマ
トに付し、トルエン : 酢酸エチル (1 : 50) 溶出溶媒として精製し、化合物 (11)
15 (850 mg, 64%) を無色の結晶として得た。これをエーテル - メタノール
より再結晶すると融点 94 - 95 °Cを示した。

元素分析 C₁₉H₂₀N₂O₃ として

計算値 : C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64.

実験値 : C, 70.32; H, 6.29; N, 8.88.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.82 (3H, s),
4.38 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.63 (1H, s), 7.10 - 7.25 (5H,
m), 7.84 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 1 - 第 1 2 工程

25 塩化オキサリル (752 mg, 5.92 mmol) の塩化メチレン溶液 (7 ml) に -15 °C
で化合物 (11) (384 mg, 1.18 mmol) の塩化メチレン溶液 (3 ml) と N-メチ
ルモルホリン (240 mg, 2.37 mmol) を加え、0 °Cで 2 時間攪拌した。氷水とア
ンモニア水に反応液を加え、室温で 10 分間反応した後、クロロホルムで抽出し

た。有機層を食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をメタノールから再結晶し、融点 210 - 212 °C の化合物 (I - 1) (416 mg, 89%) を淡黄色の結晶として得た。

元素分析 C₂₁H₂₁N₃O₅ として

5 計算値 : C, 63.79; H, 5.35; N, 10.63.

実験値 : C, 63.59; H, 5.39; N, 10.91.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.80 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.56 (1H, br, s), 6.06 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70 (1H, br s), 7.13 - 7.25 (5H, m), 8.02 (1H, d, J = 5.4 Hz).

10 実施例 1 - 第 1 3 工程

化合物 (I - 1) (248 mg, 0.627 mmol) をメタノール (3 ml) に懸濁させ、室温下 1 規定水酸化ナトリウム (1 ml) を加えて 1 時間攪拌した。その後氷冷下に 1 規定塩酸を加えて弱酸性とし、析出している結晶を濾取し分解点 252 - 255 °C の化合物 (I - 2) (162 mg, 86%) を淡黄色の結晶として得た。

15 元素分析 C₂₀H₁₉N₃O₅ として

計算値 : C, 62.99; H, 5.02; N, 11.02.

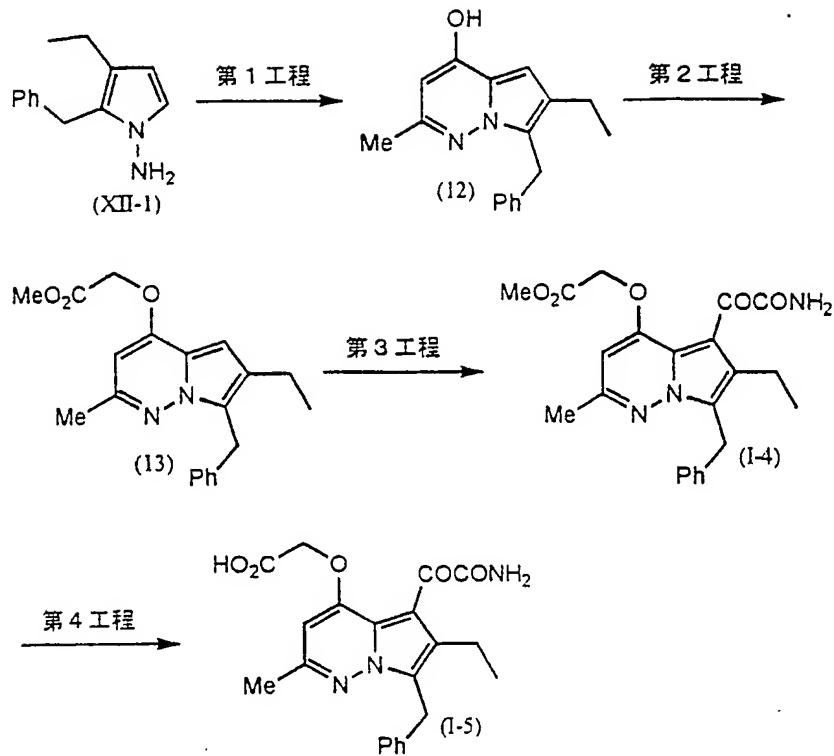
実験値 : C, 62.80; H, 5.06; N, 11.21.

¹H-NMR (DMSO): 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.79 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.12 - 7.29 (5H, m), 7.40 (1H, br s), 7.79 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 13.29 (1H, br s).

20 実施例 1 - 第 1 4 工程

化合物 (I - 2) (51.4 mg, 0.134 mmol) を H₂O (2 ml) に懸濁させ、0.1 規定水酸化ナトリウム (1.34 ml, 0.134 mmol) を氷冷下加えた。これをフィルタ一過し、凍結乾燥させ分解点 280 °C の化合物 (I - 3) (50.1 mg) を黄色 25 の粉末として得た。

実施例 2



(第1工程)

化合物 (XII-1) (601mg, 3mmol)、アセト酢酸メチル (348mg, 3mmol)、
パラトルエンスルホン酸一水和物 (29 mg, 0.15 mmol) およびクロロホルム (20ml)
5 の混合物を油浴状 15 時間加熱還流する。生成する水はモレキュラーシーブ 4 A
を詰めた Dean-Stark で脱水した。反応液は水と重炭酸ナトリウム 25 mg を加え
クロロホルム抽出、硫酸マグネシウム乾燥後シリカゲル 16 g のカラムクロマトに
付し 2.5% アセトニトリル-クロロホルムで溶出し、化合物 (12) (800mg, 100%)
を茶色の油状物として得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) : 1.21(3H, t, J=7.4 Hz), 2.65(2H, q, J=7.4 Hz), 4.36(2H, s),
5.79(1H, s), 6.43(1H, s), 7.20(5H, m).

(第2工程)

化合物 (12) (799 mg, 3 mmol)、ブロム酢酸メチル (0.37 ml, 3.9 mmol)、
炭酸カリウム (539 mg, 3.9 mmol)、ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物

を室温下 1 時間攪拌した後水を加えトルエン抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥；シリカゲル 20g のカラムクロマトに付しトルエンで溶出、溶出物 797 mg をアセトニ-イソプロピルエーテルより再結晶し融点 120-121°C の白色結晶、化合物 (1-3) (739 mg, 72.5 %) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22(3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.38(3H, s), 2.65(2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.83(3H, s), 4.35(2H, s), 4.77(2H, s), 5.60(1H, s), 6.54(1H, s), 7.20(5H, s).

(第 3 工程)

化合物 (1-3) (676 mg, 2 mmol) と N -メチルモルホリン (0.44 ml, 4 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解させ、氷-メタノール浴 (-10°C) で冷却した塩化オキサリル (0.87 ml, 10 mmol) の塩化メチレン (17 ml) 溶液に加え、同温度で 30 分攪拌した。反応液を氷冷下濃アンモニア水 (10 ml) に注加し不溶物を濾過して除きクロロホルム抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル 30 g のカラムに付し 50% アセトニトリル・クロロホルム溶出物をアセトニ-酢酸エチルで再結晶し融点 225-226°C の淡黄色結晶、化合物 (1-4) (774 mg, 94.5%) を得た。

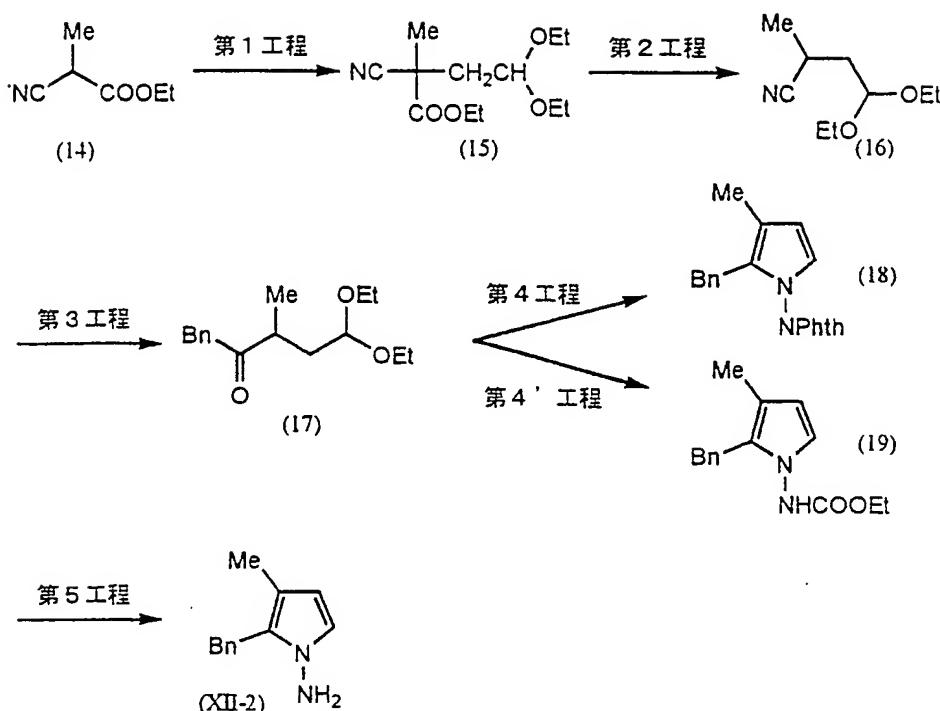
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) : 1.02(3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.41(3H, s), 2.76(2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.72(2H, s), 4.32(2H, s), 4.95(2H, s), 6.50(1H, s), 7.15-7.30(5H, m), 7.36(1H, br.s), 7.75(1H, br.s).

(第 4 工程)

20 実施例 1-第 1-3 工程と同様の方法を用いて化合物 (1-5) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) : 1.02(3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.40(2H, s), 2.76(2H, q, $J=7.5$ Hz), 4.32(2H, s), 4.84(2H, s), 6.44(1H, s), 7.16-7.28(5H, m), 7.36(1H, br.s), 7.75(1H, br.s).

実施例 3



(第1工程)

化合物 (14) (25.8 g, 0.203 mol)、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (48.0 g, 0.244 mol)、炭酸カリウム (33.7 g, 0.244 mol) およびジメチルホルムアミド (130 ml) の混合物を窒素気流下 110°C で 24 時間加熱攪拌した。反応液は減圧下ジメチルホルムアミドを留去し水を加え生成物をトルエン抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、トルエンを除去した後減圧下蒸留を行い沸点 99 – 102°C (1mmHg) の化合物 (15) (39.55 g, 80.1%) を無色の液体として得た。

10 ¹HNMR(CDCl₃): 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.62 (3H, s), 2.01 (1H, m, J=14.2 Hz, J=4.2 Hz), 2.40 (1H, m, J=14.2 Hz, J=7.4 Hz), 3.49-3.75 (4H, m), 4.24 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.25 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.75 (1H, m, J=7.4 Hz, J=4.2 Hz).

(第2工程)

15 化合物 (15) (43.6 g, 0.179 mol)、酢酸カリウム (19.3 g, 0.197 mol)、

ジメチルスルホキシド (87 ml) の混合物を窒素気流中 160°C の油浴上 14 時間加熱した。冷却後水を加えエーテルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した後減圧下蒸留を行い沸点 110-113°C (23 mmHg) の無色の液体 (16) (29.48 g, 96.0 %) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22(3H, t, $J=7$ Hz), 1.23(3H, t, $J=7$ Hz), 1.35(3H, d, $J=7.6$ Hz), 1.73-2.00(2H, m), 2.79(1H, m), 3.47-3.80(4H, m), 4.67(1H, m).

(第3工程)

化合物 (16) (7.06 g, 0.05 mol) のエーテル (35 ml) 溶液をマグネシウム (1.53 g, 0.063 mol)、エーテル (71 ml)、1,2-ジブロムエタン (0.26 ml, 0.003 mol) 10 および臭化ベンジル (7.14 ml, 0.060 mol) より調整したグリニヤール試薬に加え室温下 4 時間攪拌した後 60°C の油浴上 5 時間加熱還流した。反応液は氷冷下塩化アンモニウム (5.35 g, 0.1 mol) 水溶液 (50 ml) を加えさらに 2 N 硫酸 63 ml を加え 30 分攪拌した。重炭酸ナトリウム (3.36 g, 0.040 mol) を加えて中和し、エーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を除去した後トルエンに溶解させシリカゲル 90 g で精製、10% 酢酸エチル-トルエン混液溶出物 (17) (9.13 g, 78 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11(3H, d, $J=7$ Hz), 1.58-2.24(2H, m), 2.90(1H, m), 3.77(2H, s), 3.78-3.90(4H, m), 4.87(1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.14-7.37(5H, m).

(第4工程)

20 化合物 (17) (35.9 g, 0.129 mol) と N-アミノフタルイミド (20.9 g, 0.129 mol) を 95% エタノール (250 ml) に懸濁させ、1N 塩酸 (13 ml, 0.013 mol) を加え油浴上 30 分加熱還流した後冷却、析出結晶を濾過し融点 151-152°C の化合物 (18) (35.96 g, 84.4%) を淡黄色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22(3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.52(2H, q, $J=7.8$ Hz), 3.81(2H, s), 6.24(1H, d, $J=3$ Hz), 6.60(1H, d, $J=3$ Hz), 6.92-7.03(5H, m), 7.79(4H, m).

(第4'工程)

化合物 (17) (1.69g, 8.6 mmol) エチルカルバゼート (0.90 g, 8.6 mmol) のジオキサン (20 ml) 溶液に 5N 塩酸 (0.86 ml, 4.3 mmol) を加え 100°C の油浴上 30 分加熱した。減圧下ジオキサンを留去、水を加え重炭酸ナトリウム溶液でアルカリ性とし、トルエン抽出、硫酸マグネシウム乾燥、シリカゲル 50g のカラムクロマトに付しトルエンで溶出、無色の油状物 (19) (0.734 g, 33.1 %)を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.21(3H, br.t), 2.08(3H, s), 3.84(2H, s), 4.10(2H, br), 5.98(1H, d, $J=3$ Hz), 6.55(1H, d, $J=3$ Hz), 6.79(1H, br), 7.07-7.30(5H, m).

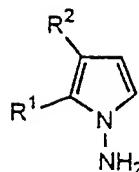
(第5工程)

化合物 (18) または化合物 (19) を出発原料にして、実施例 1 - 第7工程 10 と同様の反応を行い化合物 (XII-2) を得た。

同様の反応を行い化合物 (XII-3) ~ 化合物 (XII-10) を合成した。

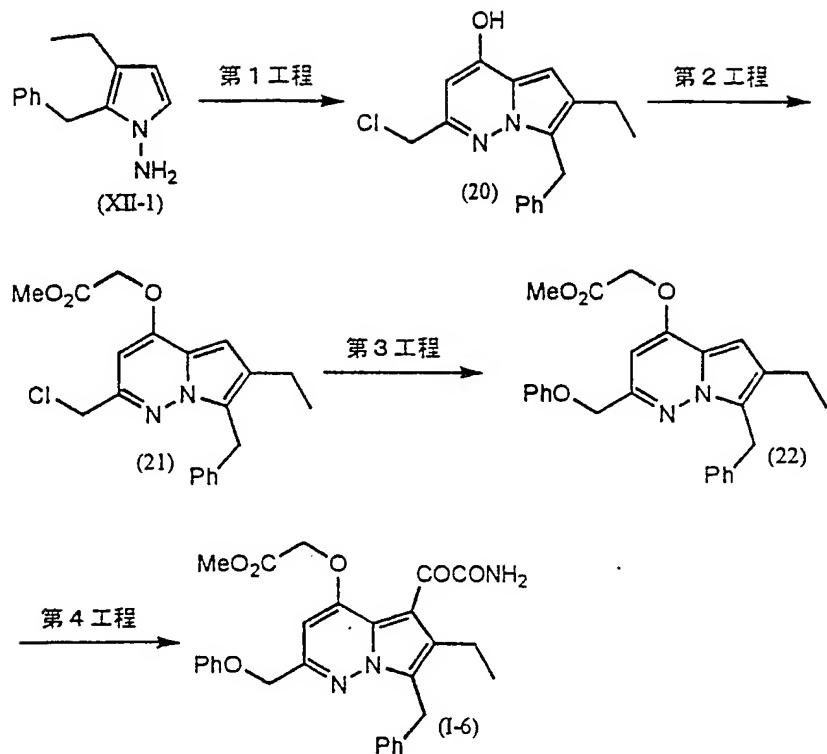
物理恒数を表 1 に示した。

表 1



化合物 No.	R ¹	R ²	¹ H-NMR (CDCl ₃)
XII-2		Me	2.08 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.62 (1H, br. s), 7.09-7.30 (5H, m)
XII-3		Et	1.15 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.45 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.96 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.64 (1H, br. s), 6.91-7.07 (4H, m)
XII-4		Et	1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.43 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.00 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.67 (1H, br.s), 6.83-7.23 (4H, m)
XII-5		Et	1.09(3H, t, J= 7.2 Hz), 2.34(2H, q, J=7.2 Hz), 3.89(2H, s), 5.88(1H, s), 6.57(1H, br.s), 6.93(1H, m), 7.23-7.46(9H, m)
XII-6		Et	1.13(3H, t, J=7.8 Hz), 2.43(2H, q, J=7.8 Hz), 3.97(2H, s), 5.92(1H, s), 6.63(1H, br.s), 6.81-7.37(10H, m)
XII-7	Me	Me	2.09(3H, s), 3.98(2H, s), 5.88(1H, s), 6.61(1H, br.s), 7.08-7.31(5H, m)
XII-8		Me	1.96(3H, s), 3.86(2H, s), 5.83(1H, s), 6.91(1H, br.s), 7.07-7.34(8H, s)
XII-9		Me	2.10(3H, s), 4.03(2H, s), 5.90(1H, s), 6.70(1H, br.s), 7.15-7.57(9H, m)
XII-10		Et	1.08(3H, t, J=7.5 Hz), 2.32(2H, q, J=7.5 Hz), 3.86(2H, s), 5.90(1H, s), 6.60(1H, br.s), 7.12-7.33(8H, m)

実施例 4



(第 1 工程)

化合物 (XII-1) (11.06 g, 54.5 mmol)、4-クロルアセト酢酸エチル(8.97 g, 54.5 mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物(518 mg, 2.73 mmol)、およびクロロホルム(180 ml)の混合物を4時間加熱還流した。生成する水はモレキュラーシーブ4AをつめたDean-Starkで脱水した。反応液に水と重炭酸ナトリウム(250 mg)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後減圧下溶媒を除去し、化合物 (20) (15.17 g, 92.5 %)を褐色の油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.68 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.51 (1H, s), 7.14-7.24 (5H, m).

(第 2 工程)

化合物 (20) (1.49 g, 4.95 mmol)、ブロム酢酸メチル(0.61 ml, 6.44 mmol)、炭酸カリウム(684 mg, 4.95 mmol)、ジメチルホルムアミド(15 ml)の混合物

を室温下 1 時間搅拌した。反応液に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル 28 g のカラムクロマトに付しトルエンで溶出した画分を集め、溶媒を留去した。得られた残渣 1.40 g をエーテル-石油エーテルより再結晶し、融点 73-73.5 °C の化合物 (21) (1.19 g, 64.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.67 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.84 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.12-7.24 (5H, m).

(第 3 工程)

化合物 (21) (373 mg, 1 mmol)、フェノール (113 mg, 1.2 mmol)、炭酸カリウム (166 mg, 1.2 mg)、およびアセトン (10 ml) の混合物を 22 時間油浴上加熱還流した。アセトンを除去し、残渣をトルエンで処理して不溶物を濾去した後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲル 13 g のカラムクロマトに付し、5% 酢酸エチル-トルエン混液で溶出した画分を集め、溶媒を減圧留去し、化合物 (22) (350 mg, 81.4%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.69 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.75 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.93-7.25 (10H, m).

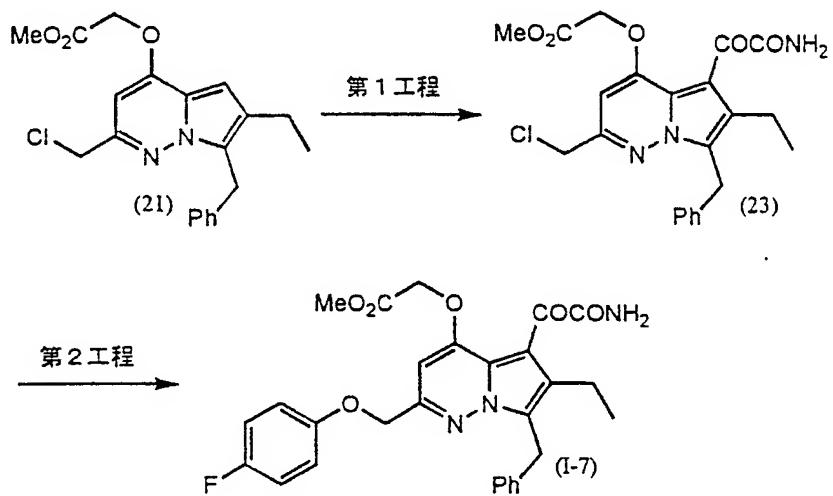
(第 4 工程)

化合物 (22) (350 mg, 0.813 mmol) および N-メチルモルホリン (0.18 ml, 1.63 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解させ、氷水で冷却した塩化オキサリル (0.21 ml, 2.44 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を氷冷下にて加え、同温度で 2 時間搅拌した。反応液を氷冷下濃アンモニア水 (2 ml) に注加し、不溶物を濾過して除き、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 12 g のカラムに付し、50% アセトニトリル-クロロホルムで溶出する画分を集め、溶媒を留去した。得られた残渣を、アセ

トントン酢酸エチルで再結晶し、融点 185-186°C の化合物 (I-6) (375 mg, 91.9 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.67 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.99 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.93-7.29 (10H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s).

実施例 5



(第 1 工程)

化合物 (21) (5.0g, 13.4 mmol) および N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン (3.5 ml, 20.1 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解させた。この溶液を氷-メタノール浴 (-10 °C) で冷却した塩化オキサリル (3.5 ml, 40.2 mmol) の塩化メチレン (35 ml) 溶液に加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷下濃アシモニア水 (10.7 ml) とクロロホルム 40 ml の混合溶液に注加し、不溶物を濾過して除き、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 42 g のカラムに付し、50% アセトニトリル-クロロホルムで溶出する画分を集め溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン-酢酸エチルで再結晶し、融点 191-194°C の化合物 (23) (5.36 g, 90.0 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : 1.03 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.72 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.16-7.28 (5H, m), 7.42 (1H, br.s), 7.82 (1H, br.s).

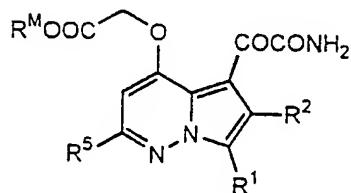
(第2工程)

5 化合物(2-3) (500 mg, 1.13 mmol)、4-フルオロフェノール(152 mg, 1.35 mmol)、炭酸カリウム(187 mg, 1.35 mmol)、ヨウ化カリウム(38 mg, 0.226 mmol)、およびアセトン(20 ml)の混合物を浴槽上7時間加熱還流した。アセトンを除去し、残渣をトルエンで処理して不溶物を濾過した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル9.4 gのカラムクロマトに付し、5%酢酸エチル-トルエン混液で溶10 出する画分を集め、溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン-酢酸エチルで再結晶し、融点178-179°Cの化合物(I-7) (419 mg, 71.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.00-7.24 (9H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.80 (1H, br.s).

実施例6～実施例8 6

上記の方法を用いて下記の一般式で表わされる、表2～表11に示した化合物(I-8)～化合物(I-84)を合成した。物理恒数を以下に示す。



20 ただし、表中、Aは以下の式で表わされる基を意味する。

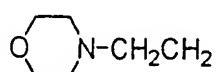


表 2

化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-8		Et	Et	Me	183-185	1.16 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.73 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.80 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.54 (1H, br), 5.94 (1H, s), 6.67 (1H, br), 7.14-7.28 (5H, m)
I-9		Et	n-Pr	Me	204-206	0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.16 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.70 (2H, m, J=7.2 Hz), 2.66 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.79 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.56 (1H, br), 5.93 (1H, s), 6.68 (1H, br), 7.12-7.27 (5H, m)
I-10		Et	i-Pr	Me	174-175	1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.25 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.87 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.96 (1H, m, J=7.2 Hz), 3.80 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.53 (1H, br.s), 5.96 (1H, s), 6.67 (1H, br.s), 7.13-7.30 (5H, m)
I-11		Et	Ph	Me	236-239	1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.42 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.10-8.05 (10H, m), 7.42 (1H, br.s), 7.82 (1H, br.s)
I-12		Et	Me	Me	252-254	1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.76 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.07 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.23 (2H, m), 7.35 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s), 8.00-8.04 (2H, m)
I-13		Et	Ph	Me	253-255	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.72 (3H, s), 4.41 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.09 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (2H, dd, J= 9.0, 5.7 Hz), 7.41 (1H, br.s), 7.50-7.58 (3H, m), 7.81 (1H, br.s), 8.00-8.04 (2H, m)

表 3

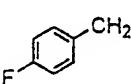
化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-14		Et	CF ₃	Me	200-202	1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.81 (2H, s), 5.58 (1H, br.s), 6.29 (1H, s), 6.77 (1H, br.s), 6.93 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.23 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz) (by CDCl ₃)
I-15		Et	Ph	Me	244-246	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.72 (3H, s), 4.43 (2H, s), 5.14(2H, s), 7.03-7.28 (5H, m), 7.42 (1H, br.s), 7.49-7.56 (3H, m), 7.81 (1H, br.s), 7.97-8.01 (2H, m)
I-16		Me	Me	H	271-272 (d)	2.33 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.12-7.30 (5H, m), 7.39 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.s)
I-17		Me	Ph	H	253-254 (d)	2.42 (3H, s), 4.41 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.16-8.07 (10H, m), 7.44 (1H, s), 7.81 (1H, s)
I-18		Et	Et	H	223-225 (d)	1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.31(2H, s), 4.84(2H, s), 6.45 (1H, s), 7.15-7.28 (5H, m), 7.36 (1H, br.s), 7.75(1H, br.s)
I-19		Et	n-Pr	H	231-233 (d)	0.87 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (2H, m, J=7.5 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.31 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.13-7.25 (5H, m), 7.36 (1H, s), 7.75 (1H, s)
I-20		Et	i-Pr	H	234-236 (d)	1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.23 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.98 (1H, m, J=6.6 Hz), 4.30 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.14-7.28 (5H, m), 7.36 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.s)
I-21		Et	Ph	H	244-246 (d)	1.09 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.42 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.14-8.03 (10H, m), 7.43 (1H, br.s), 7.81 (1H, br.s)

表 4

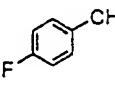
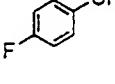
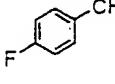
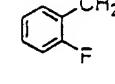
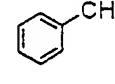
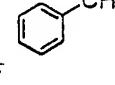
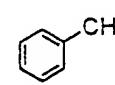
化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-22		Et	Me	H	238- 240	1.03 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.76 (2H, q, J= 7.5 Hz), 4.30 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.07 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.23 (2H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.37 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.s), 13.26 (1H, br. s)
I-23		Et	Ph	H	250- 252	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.41 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.09 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.31 (2H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.43 (1H, br.s), 7.50-7.58 (3H, m), 7.81 (1H, br.s), 8.00-8.04 (2H, m), 13.26 (1H, br.s)
I-24		Et	CF ₃	H	248- 250	1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.35 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.09 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.26 (2H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.53 (1H, br.s), 7.90 (1H, br.s), 13.40 (1H, br.s)
I-25		Et	Ph	H	252- 254	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.43 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.03-7.28 (5H, m), 7.44 (1H, br.s), 7.48-7.57 (3H, m), 7.82 (1H, br.s), 7.96-8.01 (2H, m), 13.26 (1H, br.s)
I-26		Me	Me	Me	163- 165	2.33 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13-7.30 (5H, m), 7.37 (1H, br.s), 7.77 (1H, br.s)
I-27		Et	-CH ₂ SPh	Me	189- 192	0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.70 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.29 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.14-7.38 (11H, m), 7.77 (1H, br.s)
I-28		Et	-CH ₂ Cl	Bn	172- 173	1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.34 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.80 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.41 (1H, br.s), 6.17 (1H, s), 6.58 (1H, br.s), 7.22 (5H, m), 7.36 (5H, s)

表 5

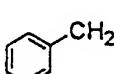
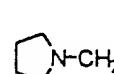
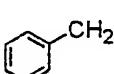
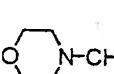
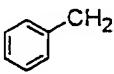
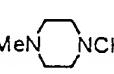
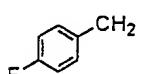
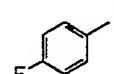
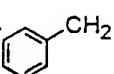
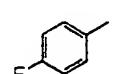
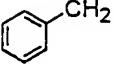
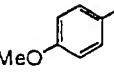
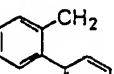
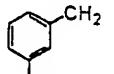
化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-29		Et		Bn	185- 186	1.16 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76 (4H, br.s), 2.48 (4H, br.s), 2.85 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.63 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.81 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.36 (1H, br.s), 6.33 (1H, s), 6.54 (1H, br.s), 7.22 (5H, m), 7.36 (5H, s)
I-30		Et		Bn	183- 184	1.17 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.37 (4H, m), 2.86 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.47 (2H, s), 3.63 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.80 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.40 (1H, br.s), 6.27 (1H, s), 6.56 (1H, br.s), 7.12-7.22 (5H, m), 7.35 (5H, s)
I-31		Et		Bn	202- 203	1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 2.43 (8H, br.s), 2.86 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.48 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.39 (1H, br.s), 6.28 (1H, s), 6.55 (1H, br.s), 7.16-7.24 (5H, m), 7.35 (5H, s)
I-32		Et		Me	274- 276 (d)	1.09 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.72 (3H, s), 4.40 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.06-7.42 (8H, m), 7.81 (1H, br.s), 8.07-8.12 (2H, m)
I-33		Et		Me	249- 253 (d)	1.08 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.42 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.10-7.41 (9H, m), 7.80 (1H, br.s), 8.06-8.11 (2H, m)
I-34		Et		Me	215- 217 (d)	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.72 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.40 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.04-7.28 (8H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s), 7.99 (2H, d, J=8.7 Hz)
I-35		Et	Me	Me	187- 189	0.89 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.85-7.48 (10H, m), 7.72 (1H, br.s)
I-36		Et	Me	Me	201- 202	1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 2.76 (2H, J=7.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.79-7.41 (10H, m), 7.74 (1H, br.s)

表 6

化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-37		Et		Me	207- 209 (d)	1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.20-1.90 (10H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.12-7.26 (5H, m), 7.34 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-38		Et		Me	160- 162 (d)	1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.56-2.01 (8H, m), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.08-3.18 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13-7.27 (5H, m), 7.35 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-39		Et		Me	245- 247 (d)	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.72 (3H, s), 4.40 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.11 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.13-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.56-7.61 (2H, m), 7.80 (1H, br.s)
I-40		Me	Et	Me	194- 196	1.23 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.35 (3H, s), 2.72 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.71 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.20-7.25 (5H, m), 7.36 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-41		Me	n-Pr	Me	210- 211	0.89 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69 (2H, m, J=7.4 Hz), 2.35 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.71 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.12-7.23 (5H, m), 7.36 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.s)
I-42		Me		Me	204- 206	2.37 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.21 (5H, m), 7.26 (5H, m), 7.35 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-43		Me	MeSCH ₂ -	Me	210- 211	1.80 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.70 (5H, s), 4.30 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.10-7.26 (5H, m), 7.39 (1H, br.s), 7.77 (1H, br.s)
I-44		Me	MeOCH ₂ -	Me	228- 229 (d)	2.35 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.13-7.30 (5H, m), 7.39 (1H, br.s), 7.77 (1H, br.s)

表 7

化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-45		Me	Ph	Me	251-252	2.42 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.41 (2H, s), 5.14 (2H, s), 3.10 (1H, s), 7.16-8.06 (10H, m), 7.46 (1H, br.s), 7.81 (1H, br.s)
I-46		Et		Me	167-168	1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.99 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.80 (2H, d, J=9 Hz), 6.92 (2H, d, J=9 Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.40 (1H, s), 7.79 (1H, br.s)
I-47		Et		Me	176-179	1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.45-7.28 (8H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.80 (1H, br.s)
I-48		Et		Me	191-192	1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.21 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.67 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.99 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.05 (2H, d, J=9 Hz), 7.16-7.28 (5H, m), 7.39 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s)
I-49		Et		Me	188-189	1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.60 (4H, s), 2.78 (2H, J=7.0 Hz), 3.73 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.20-7.28 (5H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s)
I-50		Et	N ₃ CH ₂ -	Bn	178-179	1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.35 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.12-7.36 (10H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.81 (1H, br.s)
I-51	Me	Me		Me	199-201	2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.21-7.32 (6H, m), 7.71 (1H, br.s)
I-52		Me	Me	Me	194-196	2.18 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, br.s), 6.71 (1H, br.s), 6.98-7.38 (8H, m)

表 8

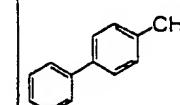
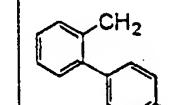
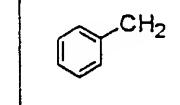
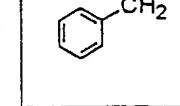
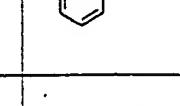
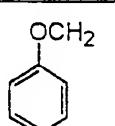
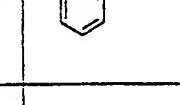
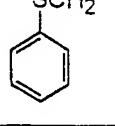
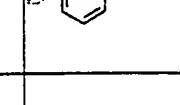
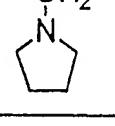
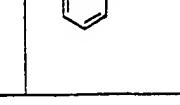
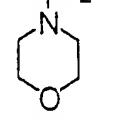
化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-53		Me	Me	Me	234-236	2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.45 (1H, br.s), 5.96 (1H, s), 6.67 (1H, br.s), 7.29-7.56 (9H, m)
I-54		Et	Me	Me	190-192	0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.37 (3H, s), 2.60 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.81 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.73 (2H, s), 5.43 (1H, br.s), 5.90 (1H, s), 6.60 (1H, br.s), 6.95-7.37 (8H, m)
I-55		Me	Me	Et	197-199	1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.31 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.16-7.28 (5H, m), 7.35 (1H, br.s), 7.72 (1H, br.s)
I-56		Me	Me	A	160-161	2.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.50 (4H, br.s), 2.65 (2H, br.s), 3.71 (4H, m), 4.33 (4H, s), 4.75 (2H, s), 5.94 (1H, br), 5.98 (1H, s), 6.94 (1H, br), 7.15-7.24 (5H, m)
I-57		Et		H	218-220 (d)	1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.34 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.93-7.30 (10H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.80 (1H, br.s)
I-58		Et		H	226-228 (d)	0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.14-7.39 (11H, m), 7.78 (1H, br.s), 13.33 (1H, br)
I-59		Et		H	228-231 (d)	1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.77 (4H, br.s), 2.80 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.86 (4H, br.s), 4.09 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.16-7.28 (5H, m)
I-60		Et		H	167-168	1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.35 (4H, m), 2.80 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.53 (4H, m), 4.31 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.12-7.24 (5H, m), 7.39 (1H, br.s), 7.78 (1H, br.s)

表 9

化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	熔点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-61		Et		H	249- 250 (d)	1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.32 (3H, s), 2.44 (4H, br.s), 2.55 (4H, br.s), 2.79 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.52 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.10-7.25 (5H, m), 7.37 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s)
I-62		Et		H	245- 248 (d)	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.40 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.05-7.43 (8H, m), 7.82 (1H, br.s), 8.06-8.12 (2H, m)
I-63		Et		H	250- 253 (d)	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.41 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.13-7.43 (8H, m), 7.82 (1H, br.s), 8.05-8.11 (2H, m)
I-64		Et		H	248- 250 (d)	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14-7.27 (5H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.80 (1H, br.s), 7.96 (2H, d, J=8.7 Hz)
I-65		Et	Me	H	218- 219 (d)	0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.33 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.24 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.85-7.47 (9H, m), 7.73 (1H, br.s)
I-66		Et	Me	H	188- 190	1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.76 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.80-7.41 (10H, m), 7.75 (1H, br.s)
I-67		Et		H	272- 275 (d)	1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.20-1.90 (10H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.30 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.12-7.26 (5H, m), 7.36 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.s), 13.24 (1H, br.s)
I-68		Et		H	250- 252 (d)	1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-2.01 (8H, m), 2.80 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.12-7.27 (5H, m), 7.37 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.s), 13.30 (1H, br.s)

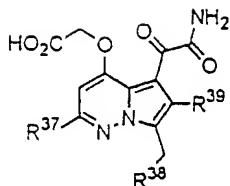
表 10

化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-69		Et		H	240- 243 (d)	1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.40 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.11 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.13-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, br.s), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (1H, br.s), 13.25 (1H, br.s)
I-70		Me	Et	H	200- 201	1.22 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.35 (2H, s), 2.71 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.30 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.23 (5H, m), 7.38 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-71		Me	n-Pr	H	204- 205	0.88 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.30 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.22 (5H, m), 7.34 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-72		Me		H	245- 247 (d)	2.87 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.20 (5H, m), 7.25 (5H, m), 7.37 (1H, br.s), 7.74 (1H, br.s)
I-73		Me	MeSCH ₂ -	H	228- 229 (d)	1.89 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.22 (5H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.78 (1H, br.s)
I-74		Me	MeOCH ₂ -	H	197- 198	2.35 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.22 (5H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.78 (1H, br.s), 13.28 (1H, br)
I-75		Et		H	215- 216	1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.32 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.97-7.25 (9H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s), 13.30 (1H, br.s)
I-76		Et		H	218- 219	1.04 (3H, t, 7.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.79 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.93 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.15-7.23 (5H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s), 13.2 (1H, br)

表 1 1

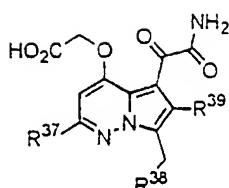
化合物 No.	R ¹	R ²	R ⁵	R ^M	融点 (°C)	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO)
I-77		Et		H	204-206	1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, d of d, J=8.8 Hz, J=2.8 Hz), 6.64 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (5H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.80 (1H, br.s)
I-78		Et		H	219-221	1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.79 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.33 (2H, s), 4.87 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (5H, m), 7.41 (1H, br.s), 7.79 (1H, br.s), 13.3 (1H, br)
I-79		Et		H	210-212 (d)	1.03 (3H, m), 2.39-2.46 (4H, m), 2.77 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.30 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.23 (5H, m), 7.38 (1H, br.s), 7.76 (1H, br.s)
I-80		Et	N ₃ CH ₂ -	H	199-200 (d)	1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.35 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.23 (5H, m), 7.42 (1H, br.s), 7.80 (1H, br.s), 13.3 (1H, br)
I-81	Me	Me		H	232-233 (d)	2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.20-7.32 (6H, m), 7.71 (1H, br.s), 13.27 (1H, br.s)
I-82		Me	Me	H	242-244 (d)	2.15 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 7.18-7.52 (8H, m), 7.81 (1H, br.s)
I-83		Me	Me	H	271-276 (d)	2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.27-7.61 (10H, m), 7.77 (1H, br.s)
I-84		Et	Me	H	214-216 (d)	0.88 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.31 (3H, s), 2.54 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.87-7.42 (9H, m), 7.76 (1H, br.s)

表 1 2



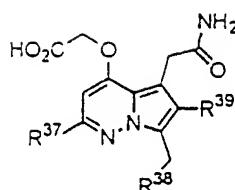
化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹
II-1	Me	AA	Me	II-36	Et	AA	Me	II-71	Ph	AA	Me
II-2	Me	AB	Me	II-37	Et	AB	Me	II-72	Ph	AB	Me
II-3	Me	AC	Me	II-38	Et	AC	Me	II-73	Ph	AC	Me
II-4	Me	AD	Me	II-39	Et	AD	Me	II-74	Ph	AD	Me
II-5	Me	AE	Me	II-40	Et	AE	Me	II-75	Ph	AE	Me
II-6	Me	AF	Me	II-41	Et	AF	Me	II-76	Ph	AF	Me
II-7	Me	AG	Me	II-42	Et	AG	Me	II-77	Ph	AG	Me
II-8	Me	AH	Me	II-43	Et	AH	Me	II-78	Ph	AH	Me
II-9	Me	AI	Me	II-44	Et	AI	Me	II-79	Ph	AI	Me
II-10	Me	AJ	Me	II-45	Et	AJ	Me	II-80	Ph	AJ	Me
II-11	Me	AK	Me	II-46	Et	AK	Me	II-81	Ph	AK	Me
II-12	Me	AL	Me	II-47	Et	AL	Me	II-82	Ph	AL	Me
II-13	Me	AM	Me	II-48	Et	AM	Me	II-83	Ph	AM	Me
II-14	Me	AN	Me	II-49	Et	AN	Me	II-84	Ph	AN	Me
II-15	Me	AO	Me	II-50	Et	AO	Me	II-85	Ph	AO	Me
II-16	Me	AP	Me	II-51	Et	AP	Me	II-86	Ph	AP	Me
II-17	Me	AQ	Me	II-52	Et	AQ	Me	II-87	Ph	AQ	Me
II-18	Me	AR	Me	II-53	Et	AR	Me	II-88	Ph	AR	Me
II-19	Me	AS	Me	II-54	Et	AS	Me	II-89	Ph	AS	Me
II-20	Me	AT	Me	II-55	Et	AT	Me	II-90	Ph	AT	Me
II-21	Me	AU	Me	II-56	Et	AU	Me	II-91	Ph	AU	Me
II-22	Me	AV	Me	II-57	Et	AV	Me	II-92	Ph	AV	Me
II-23	Me	AW	Me	II-58	Et	AW	Me	II-93	Ph	AW	Me
II-24	Me	AX	Me	II-59	Et	AX	Me	II-94	Ph	AX	Me
II-25	Me	AY	Me	II-60	Et	AY	Me	II-95	Ph	AY	Me
II-26	Me	AZ	Me	II-61	Et	AZ	Me	II-96	Ph	AZ	Me
II-27	Me	BA	Me	II-62	Et	BA	Me	II-97	Ph	BA	Me
II-28	Me	BB	Me	II-63	Et	BB	Me	II-98	Ph	BB	Me
II-29	Me	BC	Me	II-64	Et	BC	Me	II-99	Ph	BC	Me
II-30	Me	BD	Me	II-65	Et	BD	Me	II-100	Ph	BD	Me
II-31	Me	BE	Me	II-66	Et	BE	Me	II-101	Ph	BE	Me
II-32	Me	BF	Me	II-67	Et	BF	Me	II-102	Ph	BF	Me
II-33	Me	BG	Me	II-68	Et	BG	Me	II-103	Ph	BG	Me
II-34	Me	BH	Me	II-69	Et	BH	Me	II-104	Ph	BH	Me
II-35	Me	BI	Me	II-70	Et	BI	Me	II-105	Ph	BI	Me

表 1 3



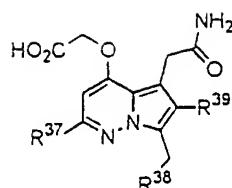
化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹
II-106	Me	AA	Et	II-141	Et	BA	Et	II-176	Ph	BA	Et
II-107	Me	AB	Et	II-142	Et	BB	Et	II-177	Ph	BB	Et
II-108	Me	AC	Et	II-143	Et	BC	Et	II-178	Ph	BC	Et
II-109	Me	AD	Et	II-144	Et	BD	Et	II-179	Ph	BD	Et
II-110	Me	AE	Et	II-145	Et	BE	Et	II-180	Ph	BE	Et
II-111	Me	AF	Et	II-146	Et	BF	Et	II-181	Ph	BF	Et
II-112	Me	AG	Et	II-147	Et	BG	Et	II-182	Ph	BG	Et
II-113	Me	AH	Et	II-148	Et	BH	Et	II-183	Ph	BH	Et
II-114	Me	AI	Et	II-149	Et	BI	Et	II-184	Ph	BI	Et
II-115	Me	AJ	Et	II-150	Et	BJ	Et	II-185	Ph	BJ	Et
II-116	Me	AK	Et	II-151	Et	BK	Et	II-186	Ph	BK	Et
II-117	Me	AL	Et	II-152	Et	BL	Et	II-187	Ph	BL	Et
II-118	Me	AM	Et	II-153	Et	BM	Et	II-188	Ph	BM	Et
II-119	Me	AN	Et	II-154	Et	BN	Et	II-189	Ph	BN	Et
II-120	Me	AO	Et	II-155	Et	BO	Et	II-190	Ph	BO	Et
II-121	Me	AP	Et	II-156	Et	BP	Et	II-191	Ph	BP	Et
II-122	Me	AQ	Et	II-157	Et	BQ	Et	II-192	Ph	BQ	Et
II-123	Me	AR	Et	II-158	Et	BR	Et	II-193	Ph	BR	Et
II-124	Me	AS	Et	II-159	Et	BS	Et	II-194	Ph	BS	Et
II-125	Me	AT	Et	II-160	Et	BT	Et	II-195	Ph	BT	Et
II-126	Me	AU	Et	II-161	Et	BU	Et	II-196	Ph	BU	Et
II-127	Me	AV	Et	II-162	Et	BV	Et	II-197	Ph	BV	Et
II-128	Me	AW	Et	II-163	Et	BW	Et	II-198	Ph	BW	Et
II-129	Me	AX	Et	II-164	Et	BX	Et	II-199	Ph	BX	Et
II-130	Me	AY	Et	II-165	Et	BY	Et	II-200	Ph	BY	Et
II-131	Me	AZ	Et	II-166	Et	BZ	Et	II-201	Ph	BZ	Et
II-132	Me	BA	Et	II-167	Et	CA	Et	II-202	Ph	CA	Et
II-133	Me	BB	Et	II-168	Et	CB	Et	II-203	Ph	CB	Et
II-134	Me	BC	Et	II-169	Et	CC	Et	II-204	Ph	CC	Et
II-135	Me	BD	Et	II-170	Et	CD	Et	II-205	Ph	CD	Et
II-136	Me	BE	Et	II-171	Et	CE	Et	II-206	Ph	CE	Et
II-137	Me	BF	Et	II-172	Et	CF	Et	II-207	Ph	CF	Et
II-138	Me	BG	Et	II-173	Et	CG	Et	II-208	Ph	CG	Et
II-139	Me	BH	Et	II-174	Et	CH	Et	II-209	Ph	CH	Et
II-140	Me	BI	Et	II-175	Et	CI	Et	II-210	Ph	CI	Et

表 1 4



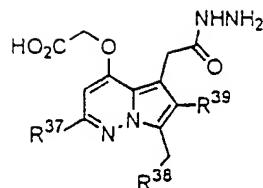
化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹
II-211	Me	AA	Me	II-246	Et	AA	Me	II-281	Ph	AA	Me
II-212	Me	AB	Me	II-247	Et	AB	Me	II-282	Ph	AB	Me
II-213	Me	AC	Me	II-248	Et	AC	Me	II-283	Ph	AC	Me
II-214	Me	AD	Me	II-249	Et	AD	Me	II-284	Ph	AD	Me
II-215	Me	AE	Me	II-250	Et	AE	Me	II-285	Ph	AE	Me
II-216	Me	AF	Me	II-251	Et	AF	Me	II-286	Ph	AF	Me
II-217	Me	AG	Me	II-252	Et	AG	Me	II-287	Ph	AG	Me
II-218	Me	AH	Me	II-253	Et	AH	Me	II-288	Ph	AH	Me
II-219	Me	AI	Me	II-254	Et	AI	Me	II-289	Ph	AI	Me
II-220	Me	AJ	Me	II-255	Et	AJ	Me	II-290	Ph	AJ	Me
II-221	Me	AK	Me	II-256	Et	AK	Me	II-291	Ph	AK	Me
II-222	Me	AL	Me	II-257	Et	AL	Me	II-292	Ph	AL	Me
II-223	Me	AM	Me	II-258	Et	AM	Me	II-293	Ph	AM	Me
II-224	Me	AN	Me	II-259	Et	AN	Me	II-294	Ph	AN	Me
II-225	Me	AO	Me	II-260	Et	AO	Me	II-295	Ph	AO	Me
II-226	Me	AP	Me	II-261	Et	AP	Me	II-296	Ph	AP	Me
II-227	Me	AQ	Me	II-262	Et	AQ	Me	II-297	Ph	AQ	Me
II-228	Me	AR	Me	II-263	Et	AR	Me	II-298	Ph	AR	Me
II-229	Me	AS	Me	II-264	Et	AS	Me	II-299	Ph	AS	Me
II-230	Me	AT	Me	II-265	Et	AT	Me	II-300	Ph	AT	Me
II-231	Me	AU	Me	II-266	Et	AU	Me	II-301	Ph	AU	Me
II-232	Me	AV	Me	II-267	Et	AV	Me	II-302	Ph	AV	Me
II-233	Me	AW	Me	II-268	Et	AW	Me	II-303	Ph	AW	Me
II-234	Me	AX	Me	II-269	Et	AX	Me	II-304	Ph	AX	Me
II-235	Me	AY	Me	II-270	Et	AY	Me	II-305	Ph	AY	Me
II-236	Me	AZ	Me	II-271	Et	AZ	Me	II-306	Ph	AZ	Me
II-237	Me	BA	Me	II-272	Et	BA	Me	II-307	Ph	BA	Me
II-238	Me	BB	Me	II-273	Et	BB	Me	II-308	Ph	BB	Me
II-239	Me	BC	Me	II-274	Et	BC	Me	II-309	Ph	BC	Me
II-240	Me	BD	Me	II-275	Et	BD	Me	II-310	Ph	BD	Me
II-241	Me	BE	Me	II-276	Et	BE	Me	II-311	Ph	BE	Me
II-242	Me	BF	Me	II-277	Et	BF	Me	II-312	Ph	BF	Me
II-243	Me	BG	Me	II-278	Et	BG	Me	II-313	Ph	BG	Me
II-244	Me	BH	Me	II-279	Et	BH	Me	II-314	Ph	BH	Me
II-245	Me	BI	Me	II-280	Et	BI	Me	II-315	Ph	BI	Me

表 1 5



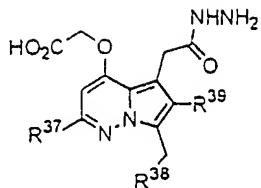
化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹
II-316	Me	AA	Et	II-351	Et	AA	Et	II-386	Ph	AA	Et
II-317	Me	AB	Et	II-352	Et	AB	Et	II-387	Ph	AB	Et
II-318	Me	AC	Et	II-353	Et	AC	Et	II-388	Ph	AC	Et
II-319	Me	AD	Et	II-354	Et	AD	Et	II-389	Ph	AD	Et
II-320	Me	AE	Et	II-355	Et	AE	Et	II-390	Ph	AE	Et
II-321	Me	AF	Et	II-356	Et	AF	Et	II-391	Ph	AF	Et
II-322	Me	AG	Et	II-357	Et	AG	Et	II-392	Ph	AG	Et
II-323	Me	AH	Et	II-358	Et	AH	Et	II-393	Ph	AH	Et
II-324	Me	AI	Et	II-359	Et	AI	Et	II-394	Ph	AI	Et
II-325	Me	AJ	Et	II-360	Et	AJ	Et	II-395	Ph	AJ	Et
II-326	Me	AK	Et	II-361	Et	AK	Et	II-396	Ph	AK	Et
II-327	Me	AL	Et	II-362	Et	AL	Et	II-397	Ph	AL	Et
II-328	Me	AM	Et	II-363	Et	AM	Et	II-398	Ph	AM	Et
II-329	Me	AN	Et	II-364	Et	AN	Et	II-399	Ph	AN	Et
II-330	Me	AO	Et	II-365	Et	AO	Et	II-400	Ph	AO	Et
II-331	Me	AP	Et	II-366	Et	AP	Et	II-401	Ph	AP	Et
II-332	Me	AQ	Et	II-367	Et	AQ	Et	II-402	Ph	AQ	Et
II-333	Me	AR	Et	II-368	Et	AR	Et	II-403	Ph	AR	Et
II-334	Me	AS	Et	II-369	Et	AS	Et	II-404	Ph	AS	Et
II-335	Me	AT	Et	II-370	Et	AT	Et	II-405	Ph	AT	Et
II-336	Me	AU	Et	II-371	Et	AU	Et	II-406	Ph	AU	Et
II-337	Me	AV	Et	II-372	Et	AV	Et	II-407	Ph	AV	Et
II-338	Me	AW	Et	II-373	Et	AW	Et	II-408	Ph	AW	Et
II-339	Me	AX	Et	II-374	Et	AX	Et	II-409	Ph	AX	Et
II-340	Me	AY	Et	II-375	Et	AY	Et	II-410	Ph	AY	Et
II-341	Me	AZ	Et	II-376	Et	AZ	Et	II-411	Ph	AZ	Et
II-342	Me	BA	Et	II-377	Et	BA	Et	II-412	Ph	BA	Et
II-343	Me	BB	Et	II-378	Et	BB	Et	II-413	Ph	BB	Et
II-344	Me	BC	Et	II-379	Et	BC	Et	II-414	Ph	BC	Et
II-345	Me	BD	Et	II-380	Et	BD	Et	II-415	Ph	BD	Et
II-346	Me	BE	Et	II-381	Et	BE	Et	II-416	Ph	BE	Et
II-347	Me	BF	Et	II-382	Et	BF	Et	II-417	Ph	BF	Et
II-348	Me	BG	Et	II-383	Et	BG	Et	II-418	Ph	BG	Et
II-349	Me	BH	Et	II-384	Et	BH	Et	II-419	Ph	BH	Et
II-350	Me	BI	Et	II-385	Et	BI	Et	II-420	Ph	BI	Et

表 1 6



化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹
II-421	Me	AA	Me	II-456	Et	AA	Me	II-491	Ph	AA	Me
II-422	Me	AB	Me	II-457	Et	AB	Me	II-492	Ph	AB	Me
II-423	Me	AC	Me	II-458	Et	AC	Me	II-493	Ph	AC	Me
II-424	Me	AD	Me	II-459	Et	AD	Me	II-494	Ph	AD	Me
II-425	Me	AE	Me	II-460	Et	AE	Me	II-495	Ph	AE	Me
II-426	Me	AF	Me	II-461	Et	AF	Me	II-496	Ph	AF	Me
II-427	Me	AG	Me	II-462	Et	AG	Me	II-497	Ph	AG	Me
II-428	Me	AH	Me	II-463	Et	AH	Me	II-498	Ph	AH	Me
II-429	Me	AI	Me	II-464	Et	AI	Me	II-499	Ph	AI	Me
II-430	Me	AJ	Me	II-465	Et	AJ	Me	II-500	Ph	AJ	Me
II-431	Me	AK	Me	II-466	Et	AK	Me	II-501	Ph	AK	Me
II-432	Me	AL	Me	II-467	Et	AL	Me	II-502	Ph	AL	Me
II-433	Me	AM	Me	II-468	Et	AM	Me	II-503	Ph	AM	Me
II-434	Me	AN	Me	II-469	Et	AN	Me	II-504	Ph	AN	Me
II-435	Me	AO	Me	II-470	Et	AO	Me	II-505	Ph	AO	Me
II-436	Me	AP	Me	II-471	Et	AP	Me	II-506	Ph	AP	Me
II-437	Me	AQ	Me	II-472	Et	AQ	Me	II-507	Ph	AQ	Me
II-438	Me	AR	Me	II-473	Et	AR	Me	II-508	Ph	AR	Me
II-439	Me	AS	Me	II-474	Et	AS	Me	II-509	Ph	AS	Me
II-440	Me	AT	Me	II-475	Et	AT	Me	II-510	Ph	AT	Me
II-441	Me	AU	Me	II-476	Et	AU	Me	II-511	Ph	AU	Me
II-442	Me	AV	Me	II-477	Et	AV	Me	II-512	Ph	AV	Me
II-443	Me	AW	Me	II-478	Et	AW	Me	II-513	Ph	AW	Me
II-444	Me	AX	Me	II-479	Et	AX	Me	II-514	Ph	AX	Me
II-445	Me	AY	Me	II-480	Et	AY	Me	II-515	Ph	AY	Me
II-446	Me	AZ	Me	II-481	Et	AZ	Me	II-516	Ph	AZ	Me
II-447	Me	BA	Me	II-482	Et	BA	Me	II-517	Ph	BA	Me
II-448	Me	BB	Me	II-483	Et	BB	Me	II-518	Ph	BB	Me
II-449	Me	BC	Me	II-484	Et	BC	Me	II-519	Ph	BC	Me
II-450	Me	BD	Me	II-485	Et	BD	Me	II-520	Ph	BD	Me
II-451	Me	BE	Me	II-486	Et	BE	Me	II-521	Ph	BE	Me
II-452	Me	BF	Me	II-487	Et	BF	Me	II-522	Ph	BF	Me
II-453	Me	BG	Me	II-488	Et	BG	Me	II-523	Ph	BG	Me
II-454	Me	BH	Me	II-489	Et	BH	Me	II-524	Ph	BH	Me
II-455	Me	BI	Me	II-490	Et	BI	Me	II-525	Ph	BI	Me

表 1 7



化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	化合物 No.	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹
II-526	Me	AA	Et	II-561	Et	AA	Et	II-596	Ph	AA	Et
II-527	Me	AB	Et	II-562	Et	AB	Et	II-597	Ph	AB	Et
II-528	Me	AC	Et	II-563	Et	AC	Et	II-598	Ph	AC	Et
II-529	Me	AD	Et	II-564	Et	AD	Et	II-599	Ph	AD	Et
II-530	Me	AE	Et	II-565	Et	AE	Et	II-600	Ph	AE	Et
II-531	Me	AF	Et	II-566	Et	AF	Et	II-601	Ph	AF	Et
II-532	Me	AG	Et	II-567	Et	AG	Et	II-602	Ph	AG	Et
II-533	Me	AH	Et	II-568	Et	AH	Et	II-603	Ph	AH	Et
II-534	Me	AI	Et	II-569	Et	AI	Et	II-604	Ph	AI	Et
II-535	Me	AJ	Et	II-570	Et	AJ	Et	II-605	Ph	AJ	Et
II-536	Me	AK	Et	II-571	Et	AK	Et	II-606	Ph	AK	Et
II-537	Me	AL	Et	II-572	Et	AL	Et	II-607	Ph	AL	Et
II-538	Me	AM	Et	II-573	Et	AM	Et	II-608	Ph	AM	Et
II-539	Me	AN	Et	II-574	Et	AN	Et	II-609	Ph	AN	Et
II-540	Me	AO	Et	II-575	Et	AO	Et	II-610	Ph	AO	Et
II-541	Me	AP	Et	II-576	Et	AP	Et	II-611	Ph	AP	Et
II-542	Me	AQ	Et	II-577	Et	AQ	Et	II-612	Ph	AQ	Et
II-543	Me	AR	Et	II-578	Et	AR	Et	II-613	Ph	AR	Et
II-544	Me	AS	Et	II-579	Et	AS	Et	II-614	Ph	AS	Et
II-545	Me	AT	Et	II-580	Et	AT	Et	II-615	Ph	AT	Et
II-546	Me	AU	Et	II-581	Et	AU	Et	II-616	Ph	AU	Et
II-547	Me	AV	Et	II-582	Et	AV	Et	II-617	Ph	AV	Et
II-548	Me	AW	Et	II-583	Et	AW	Et	II-618	Ph	AW	Et
II-549	Me	AX	Et	II-584	Et	AX	Et	II-619	Ph	AX	Et
II-550	Me	AY	Et	II-585	Et	AY	Et	II-620	Ph	AY	Et
II-551	Me	AZ	Et	II-586	Et	AZ	Et	II-621	Ph	AZ	Et
II-552	Me	BA	Et	II-587	Et	BA	Et	II-622	Ph	BA	Et
II-553	Me	BB	Et	II-588	Et	BB	Et	II-623	Ph	BB	Et
II-554	Me	BC	Et	II-589	Et	BC	Et	II-624	Ph	BC	Et
II-555	Me	BD	Et	II-590	Et	BD	Et	II-625	Ph	BD	Et
II-556	Me	BE	Et	II-591	Et	BE	Et	II-626	Ph	BE	Et
II-557	Me	BF	Et	II-592	Et	BF	Et	II-627	Ph	BF	Et
II-558	Me	BG	Et	II-593	Et	BG	Et	II-628	Ph	BG	Et
II-559	Me	BH	Et	II-594	Et	BH	Et	II-629	Ph	BH	Et
II-560	Me	BI	Et	II-595	Et	BI	Et	II-630	Ph	BI	Et

試験例 ヒト分泌ホスホリバーゼ A₂阻害試験

分析実験

組み換えヒト分泌ホスホリバーゼ A₂のインヒビターを同定及び評価するため
に、以下のクロモジエニックアッセイを用いる。ここに配慮したアッセイは96
5 ウェルマイクロタイタープレートを用いる高容量スクリーニングに適用されてい
る。このアッセイの一般的な説明は、Laure.J.Reynolds,Lori L.Hughes 及び
Edward A Dennis による記事「Analysis of Human Synovial Fluid
Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles:
Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate
10 Reader」(Analytical Biochemistry,204,pp 190-197,1992;その開示を本明細書に
引用して組み込む)に記載されている。

試薬

(反応バッファー)

CaCl₂.6H₂O (2.19g/L)
15 KCl (7.455g/L)
ウシ血清アルブミン (脂肪酸不含) (1g/L)
(Sigma A-7030)
Tris-HCl (3.94g/L)
pH 7.5(NaOH で調整)
20 (酵素バッファー)
0.05M-AcONa
0.2M-NaCl
pH 4.5(酢酸で調整)
(酵素溶液)
25 sPLA₂ 1mg を酵素バッファー 1ml に溶解する。以後 4°C にて保存する。
アッセイの際には、この溶液 5 μl に反応バッファーを 1995 μl 加えて希釈し用

いる。

(DTNB)

5.5'-ジチオビス-2-安息香酸（和光純薬製） 198mg を H₂O 100ml に溶解
pH 7.5(NaOH で調整)

5 (Substrate (基質) 溶液)

ラセミ 1,2-ビス (ヘプタノイルチオ) -1,2-ジデオキシ-sn-グリセロ-3-ホスホリル
コリン 100mg を 1ml のクロロホルムに溶解する。

(Triton-X 100)

Triton-X 100 624.9mg を 100ml の反応バッファーで溶解する。

10 酵素反応：マイクロタイタープレート 1 枚分

1) Substrate(基質)溶液 0.106ml を遠心管に取り、窒素ガスを吹き付け溶媒を留去する。これに、 Triton-X 100 0.54ml を加え攪拌後、 Bath type sonication 中で、 sonify し溶解する。これに、反応バッファー 17.8ml 及び DTNB 0.46ml を加えて、96 ウェルマイクロタイタープレートに、 0.18ml ずつ分注する。

15 2) 被検化合物（又は溶媒プランク） 10 μ l を、あらかじめ設定したプレートの配列に従って加える。

3) 40°C で、 15 分間インキュベートする。

4) あらかじめ希釈した酵素溶液 (sPLA₂) を 20 μ l 加え (50ng/ウェル) 、反応開始する (40°C、 30 分間) 、

20 5) 30 分間の吸光度変化をプレートリーダーで測定し、阻害活性を算出した (OD:405nm)。

6) IC₅₀ は、 log 濃度を 10%～90% 阻害の範囲の阻害値に対して、プロットすることにより求めた。

ヒト分泌ホスホリパーゼ A₂ 阻害試験の結果を以下の表 18 に示す。

表 18

化合物 No.	IC ₅₀ (μ M)	化合物 No.	IC ₅₀ (μ M)	化合物 No.	IC ₅₀ (μ M)
I-1	0.248	I-29	1.517	I-57	0.007
I-2	0.009	I-30	4.521	I-58	0.009
I-3	0.013	I-31	15.630	I-59	1.078
I-4	0.150	I-32	0.239	I-60	0.365
I-5	0.011	I-33	0.072	I-61	2.610
I-6	0.238	I-34	0.058	I-62	0.012
I-7	0.223	I-35	0.111	I-63	0.006
I-8	0.184	I-36	0.102	I-64	0.007
I-9	0.165	I-37	0.212	I-65	0.007
I-10	0.296	I-38	0.227	I-66	0.006
I-11	0.067	I-39	0.079	I-67	0.016
I-12	0.745	I-40	0.099	I-68	0.025
I-13	0.238	I-41	0.064	I-69	0.008
I-14	0.883	I-42	0.026	I-70	0.009
I-15	0.097	I-43	0.154	I-71	0.008
I-16	0.012	I-44	0.315	I-72	0.009
I-17	0.007	I-45	0.030	I-73	0.019
I-18	0.010	I-46	0.268	I-74	0.015
I-19	0.010	I-47	0.618	I-75	0.009
I-20	0.019	I-48	0.211	I-76	0.006
I-21	0.006	I-49	7.811	I-77	0.010
I-22	0.022	I-50	0.526	I-78	0.005
I-23	0.007	I-51	25.589	I-79	0.464
I-24	0.021	I-52	0.093	I-80	0.013
I-25	0.006	I-53	3.741	I-81	8.186
I-26	0.177	I-54	0.148	I-82	0.093
I-27	0.126	I-55	0.056	I-83	0.083
I-28		I-56	0.052	I-84	0.008

製剤例

以下に示す製剤例 1 ~ 9 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、式 (I) の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒 5 和物を意味する。

製剤例 1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

		用量
		<u>(m g / カプセル)</u>
10	活性成分	2 5 0
	デンプン (乾燥)	2 0 0
	ステアリン酸マグネシウム	<u>1 0</u>
	合計	4 6 0 m g

製剤例 2

15 錠剤は下記の成分を用いて製造する：

		用量
		<u>(m g / 錠剤)</u>
	活性成分	2 5 0
	セルロース (微結晶)	4 0 0
20	二酸化ケイ素 (ヒューム)	1 0
	ステアリン酸	<u>5</u>
	合計	6 6 5 m g

成分を混合し、圧縮して各重量 6 6 5 m g の錠剤にする。

製剤例 3

25 以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

重量

活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	<u>74. 00</u>
合計	100. 00

5 活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、
 -30 °Cに冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ
 供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例 4

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

10	活性成分	60 mg
	デンプン	45 mg
	微結晶性セルロース	35 mg
	ポリビニルピロリドン (水中 10 % 溶液)	4 mg
	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5 mg
15	ステアリン酸マグネシウム	0. 5 mg
	滑石	<u>1 mg</u>
	合計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉
 20 末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. ふるいに通す。このよ
 うにして得た顆粒を 50 °Cで乾燥して No. 18 メッシュ U. S. ふるいに通す。
 あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメ
 チルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合
 した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

25 製剤例 5

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

	活性成分	8 0 m g
	デンプン	5 9 m g
	微結晶性セルロース	5 9 m g
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 m g</u>
5	合計	2 0 0 m g

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45 メッシュ U. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 200 m g ずつ充填する。

製剤例 6

10 活性成分 225 m g を含む坐剤は次のように製造する：

	活性成分	225 m g
	飽和脂肪酸グリセリド	<u>200 m g</u>
	合計	2225 m g

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、
15 みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

製剤例 7

活性成分 50 m g を含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	50 m g
20	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 m g
	シロップ	1. 25 m l
	安息香酸溶液	0. 10 m l
	香料	q. v.
	色素	q. v.
25	精製水を加え合計	5 m l

活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけ、ナトリウムカルボキ

シメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

製剤例 8

5 静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	1 0 0 m g
------	-----------

飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l
------------	-------------

上記成分の溶液は通常、1分間に1m lの速度で患者に静脈内投与される。

製剤例 9

10 凍結乾燥製剤（1バイアル）は次のように製造する：

活性成分	1 2 7 m g
------	-----------

クエン酸ナトリウム2水和物	3 6 m g
---------------	---------

マニニトール	1 8 0 m g
--------	-----------

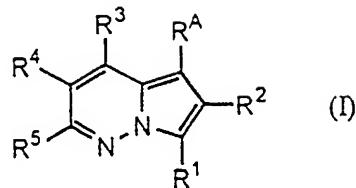
上記成分を活性成分の濃度が10m g/gである注射液となるように水に溶
15 解する。最初の凍結ステップを-40°Cで3時間、熱処理ステップを-10°Cで
10時間、再凍結ステップを-40°Cで3時間行う。その後、初回の乾燥ステッ
プを0°C、10Paで60時間、2回目の乾燥ステップを60°C、4Paで5時
間行う。このようにして凍結乾燥製剤を得ることができる。

20 産業上の利用可能性

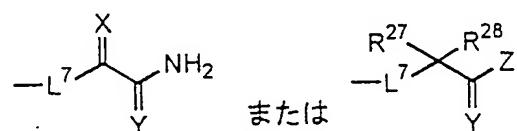
本発明化合物は、sPLA₂阻害作用を有する。従って本発明化合物は、sPLA₂媒介性脂肪酸（例えば、アラキドン酸）遊離を阻害し、敗血症ショック等の治療に有効である。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



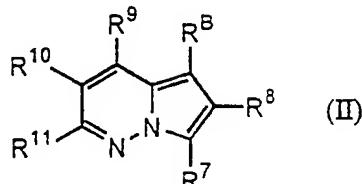
5 [式中、R¹は (a) C₆—C₂₀アルキル、C₆—C₂₀アルケニル、C₆—
C₂₀アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b) 1またはそれ以上、それ
ぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された (a) で示
した基、または (c) —(L¹)—R⁶ (式中、L¹は水素原子、窒素原子、炭素
原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される1～18原子の2価の連結基で
あり、R⁶は (a) または (b) から選択される基) から選択される基；
10 R²は、水素原子または非水素原子を1～4原子含む基；
R³は、—(L²)—(酸性基) (式中、L²は酸性基との連結基を示し、酸性基
との連結基の長さは1～5である)；
R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、炭素環基、非妨
害性置換基で置換された炭素環基、複素環基、または非妨害性置換基で置換され
15 た複素環基；および、
R^Aは式：



(式中、L⁷は単結合または—CH₂—、—O—、—S—、—NH—、もしくは—
20 CO—から選択される2価の基から選択される2価の連結基；R²⁷およびR²⁸
はそれぞれ独立して、水素原子、C₁—C₃アルキル、またはハロゲン；Xおよ

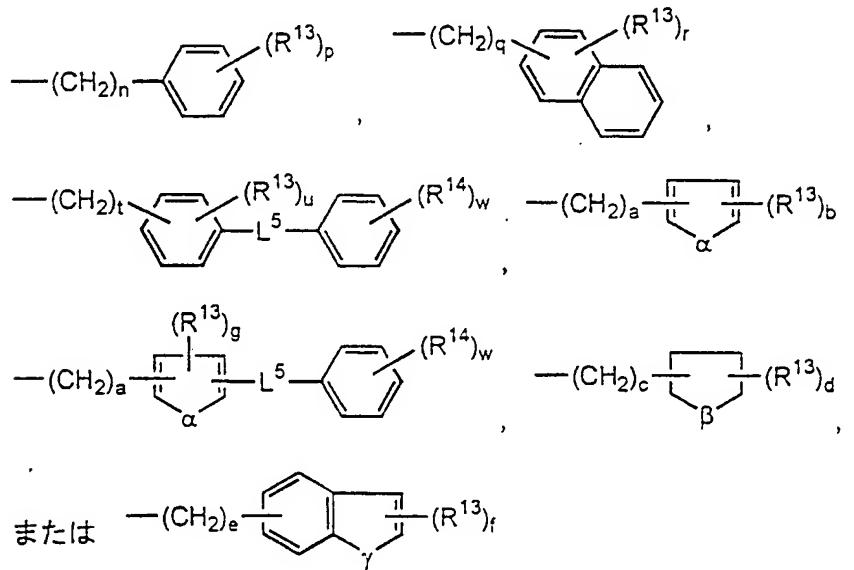
びYはそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；Zは $-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}\text{N}_3^+$ で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッギ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

2. 一般式 (II) :



5

[式中、R⁷は、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{12}$ (mは1～6の整数、R¹²は(d)式:



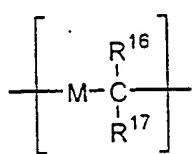
(式中、a、c、e、n、q、およびtはそれぞれ独立して0～2の整数、R¹³およびR¹⁴はそれぞれ独立してハロゲン、C1-C10アルキル、C1-C10アルキルオキシ、C1-C10アルキルテオ、アリール、ヘテロアリール、およびC1-C10ハロアルキルから独立に選択される基、αは酸素原子または硫黄原子、L⁵は $-(\text{CH}_2)_v-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、vは0～2の整数、βは $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ 、γは酸素原子または硫黄原子、bは0～3の整数、dは0～4の整数、f、p、およびwはそれ

それ独立して 0 ~ 5 の整数、 g は 0 ~ 2 の整数、 r は 0 ~ 7 の整数、 u は 0 ~ 4 の整数) で表わされる基、または (e) C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルキルオキシ、C 1 - C 6 ハロアルキルオキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、アリール、およびハロゲンからなる群から選択される 1 もしくは 2 以上の置換基で置換され
5 た (d) の構成要素) から選択される基：

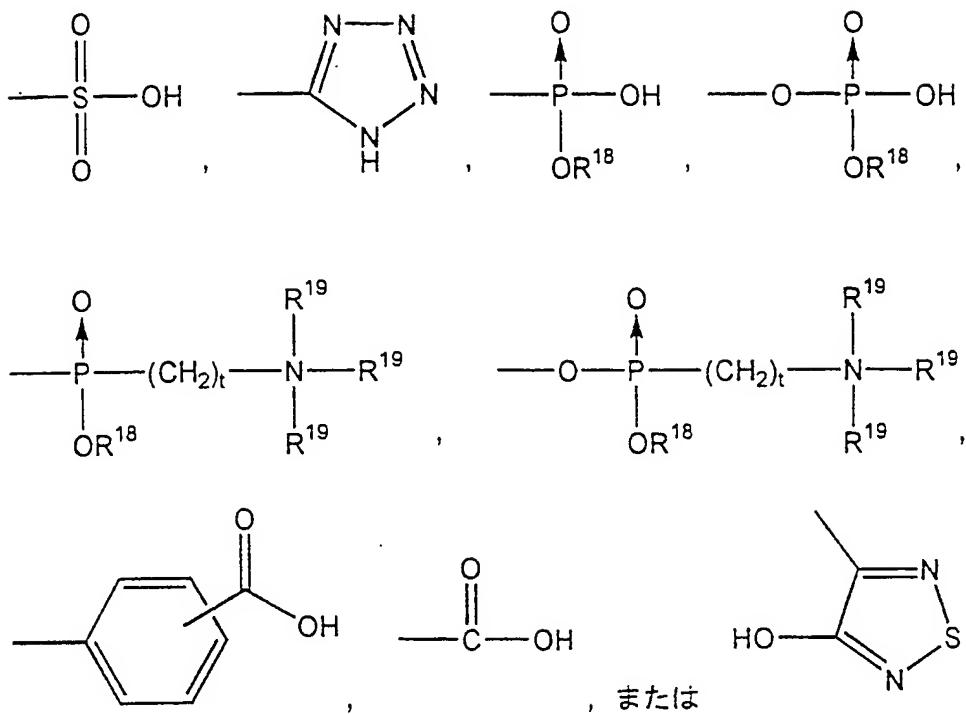
R^8 は、C 1 - C 3 アルキル、C 2 - C 3 アルケニル、C 3 - C 4 シクロアルキル、C 3 - C 4 シクロアルケニル、C 1 - C 2 ハロアルキル、C 1 - C 3 アルキルオキシ、または C 1 - C 3 アルキルチオ；

R^9 は、- (L³) - R¹⁵ (式中、L³ は式：

10



(式中、M は - CH₂ - 、- O - 、- N (R²⁴) - 、または - S - 、R¹⁶ および R¹⁷ はそれぞれ独立して水素原子、C 1 - C 10 アルキル、アリール、アラルキル、アルキルオキシ、ハロアルキル、カルボキシ、またはハロゲン、R²⁴ は水素原子または C 1 - C 6 アルキル) 、R¹⁵ は、式：

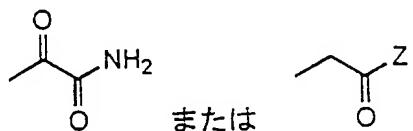


(式中、 R^{18} は水素原子、金属、または $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ アルキル、 R^{19} はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ アルキル、 t は $1\sim 8$ の整数) :

5 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ アラルキル、 $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ アルカリル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルケニル、フニニル、トリル、キシリル、ビフェニル、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルオキシ、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ アルケニルオキシ、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ アルキニルオキシ、 $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ アルキルオキシアルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ アルキルオキシアルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ アルキルカルボニルアミノ、 $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ アルキルカルボニルアミノカルボニル、 $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキルチオ、 $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ アルキルチオカルボニル、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ ハロアルキルオキシ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ ハロアルキルスルホニル、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_8\text{ アルキル})$ 、

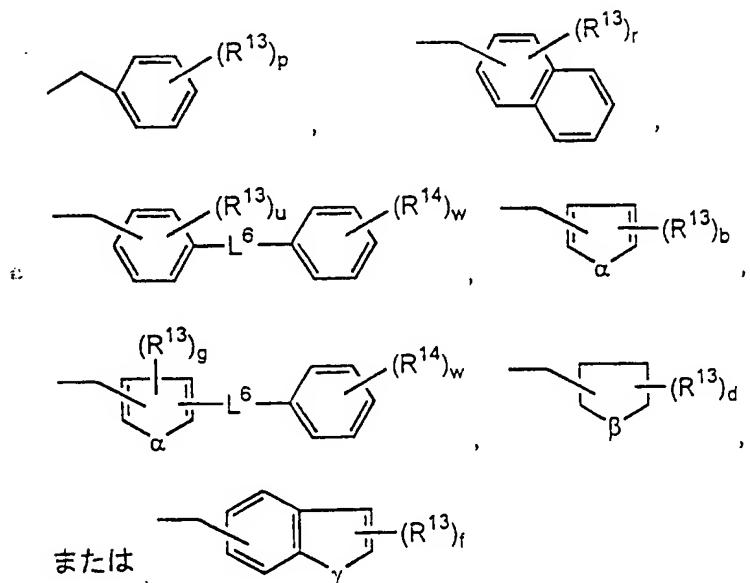
-(CH₂)_z-O-(C₁-C₈アルキル)、ベンジルオキシ、アリールオキシ；アリールオキシC₁-C₈アルキル、アリールチオ、アリールチオC₁-C₈アルキル、シアノC₁-C₈アルキル、-(CONHSO₂R²⁵)、-CHO、アミノ、アミジノ、ハロゲン、カルバミル、カルボキシ、カルバルオキシ、-(CH₂)_z-COOH、シアノ、シアノグアニジル、グアニジノ、ヒドラジド(hydrazido)、ヒドラジノ、ヒドラジド(hydrazide)、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ヨード、ニトロ、ホスホノ、-SO₃H、チオアセタール、チオカルボニル、もしくはカルボニルから選択される非妨害性置換基、R²⁵はC₁-C₆アルキルまたはアリール、zは1～8の整数；および、

10 R⁸は式：



(式中、Zは前記と同意義)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

3. R¹およびR⁷が式：

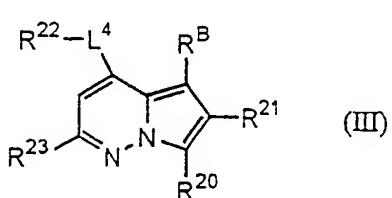


(式中、 R^{13} 、 R^{14} 、 b 、 d 、 f 、 g 、 p 、 r 、 u 、 w 、 α 、 β 、および γ は、前記と同意義； L^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ ）で示される請求項1または2のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

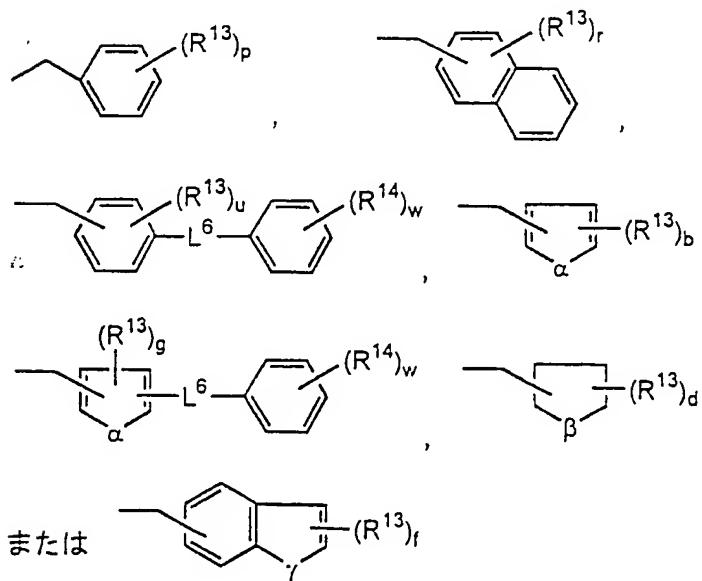
5 4. R^2 および R^8 がC1-C3アルキルまたはC3-C4シクロアルキルである請求項1～3のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5. L^2 および L^3 が $-O-CH_2-$ である請求項1～4のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 6. 一般式 (III) :



[式中、 R^{20} は式 :



(式中、 L^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ ； R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、C₁—C₁₀アルキル、C₁—C₁₀アルキルオキシ、C₁—C₁₀アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、およびC₁—C₁₀ハロアルキルから独立に選択される基； b は0～3の整数、 d は0～4の整数、 f 、 p 、および w はそれぞれ独立して0～5の整数、 g は0～2の整数、 r は0～7の整数、 u は0～4の整数； α は酸素原子または硫黄原子； β は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ 、 γ は酸素原子または硫黄原子；および δ は酸素原子または硫黄原子）で表わされる基；

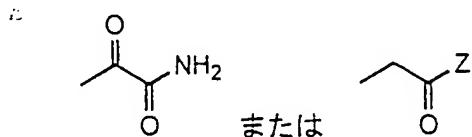
R^{21} はC₁—C₃アルキルまたはC₃—C₄シクロアルキル；

10 L^4 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-N(R^{24})-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 CH_2- 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、または $-O-CH((CH_2)_2Ph)-$ （式中、 R^{24} は水素原子またはC₁—C₆アルキル、Phはフェニル）；

R^{22} は、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、または $P(O)(OH)_2$ ；および

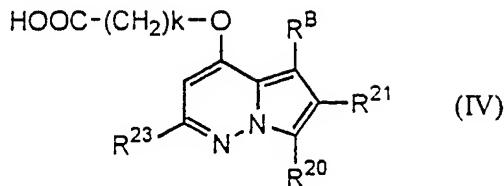
15 R^{23} は水素原子、C₁—C₆アルキル、C₇—C₁₂アラルキル、C₁—C₆アルキルオキシ、C₁—C₆アルキルチオ、C₁—C₆ヒドロキシアルキル、C₂—C₆ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C₁—C₆アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、アリールオキシC₁—C₈アルキル、アリールチオ、アリールチオC₁—C₈アルキル、シアノC₁—C₈アルキル、炭素環基、または複素環基；

20 および R^B は式：

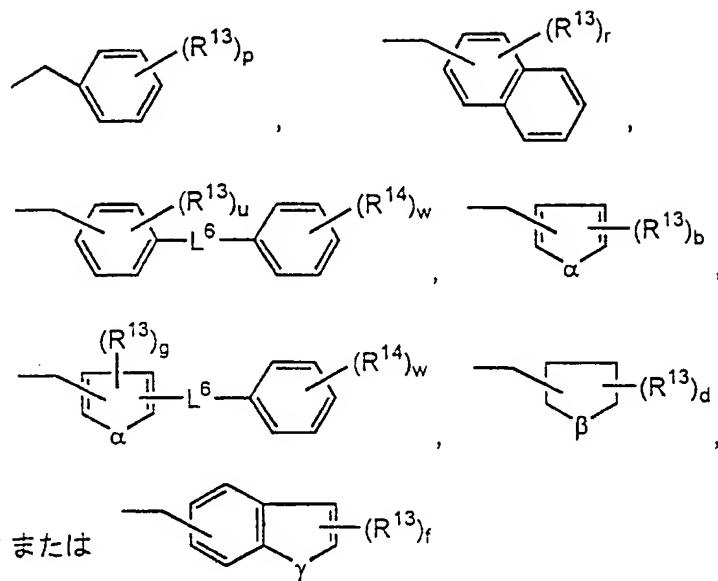


(式中、 Z は Z は $-NH_2$ または $-NHNH_2$ ）で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物；

7. 一般式 (IV) :



[式中、R²⁰は式:

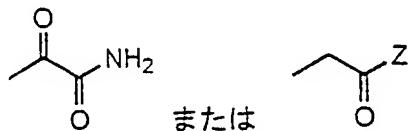


5 (式中、L⁶は単結合、-CH₂-、-C=C-、-C≡C-、-O-、または-S-；R¹³およびR¹⁴はそれぞれ独立してハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルオキシ、C₁-C₁₀アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、およびC₁-C₁₀ハコアルキルから独立に選択される基；bは0～3の整数、dは0～4の整数、f、p、およびwはそれぞれ独立して0～5の整数、gは0～2の整数、rは0～7の整数、uは0～4の整数；αは酸素原子または硫黄原子；βは-CH₂-または-(CH₂)₂-、γは酸素原子または硫黄原子；およびγは酸素原子または硫黄原子)で表わされる基：
 R²¹はC₁-C₃アルキルまたはC₃-C₄シクロアルキル；
 R²³は水素原子、C₁-C₆アルキル、C₇-C₁₂アラルキル、C₁-C₆ア

ルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、アリールオキシC1-C8アルキル、アリールチオ、アリールチオC1-C8アルキル、シアノC1-C8アルキル、炭素環基、

5 または複素環基；

R^Bは式：



(式中、ZはZは-NH₂または-NHNH₂)で表わされる基；

およびkは1～3の整数]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれ

10 らの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

8. L⁴が-O-CH₂-である請求項6に記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

9. R^AおよびR^Bが-COCONH₂である請求項1～8のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10. R^AおよびR^Bが-CH₂CONH₂である請求項1～8のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

11. R^AおよびR^Bが-CH₂CONHNH₂である請求項1～8のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

12. エステル型のプロドラッグである請求項1～8のいずれかに記載のプロドラッグ。

13. (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチルピロロ[1,2-b]

ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、
 5 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-メチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-メチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
 10 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ[1, 2-b]
 15 ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2, 6-ジメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、
 20 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
 25 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェニルピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
[5-アミノオキサリル-6-エチル-7-(2-フルオロベンジル)-2-フェニルピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
5 [5-アミノオキサリル-6-エチル-7-(2-フルオロベンジル)-2-フェニルピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、
[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、
10 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
15 [5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-メトキシフェニル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
[5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-(4-メトキシフェニル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、
[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
20 [5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、
[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(3-フェノキシベンジル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(3-フェノキシベンジル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
25 [5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(3-フェノキシベンジル)ピロロ[1,2-*b*]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

5 (5-アミノオキサリル-2,7ジベンジル-6-メチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-2,7ジベンジル-6-メチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、

[5-アミノオキサリル-2,6ジメチル-7-[2-(4-フルオロフェニル)ベンジル]ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、また

10 は[5-アミノオキサリル-2,6ジメチル-7-[2-(4-フルオロフェニル)ベンジル]ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸、

から選択されるピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物、そのプロドラッグ、その遊離の酸、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15 14. (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2,6ジメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2,6ジメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2,6ジメチルピロロ[1,2-b]ピリダジ

20 ン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2,6ジメチルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-2,6ジメチルピロロ[1,2-b]ピリダジ

25 ン-4-イルオキシ)酢酸、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、

(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、
5 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-フェニルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
10 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、
5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、
15 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-エチル-2-フェノキシメチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
20 [5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸メチル、
[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸エチル、
5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、
25

[5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ]酢酸ナトリウム、
(5-アミノオキサリル-6-エチル-2-メチル-7-(2-フェニルベンジル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
5 (5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸メチル、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸エチル、
5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステル、
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸ナトリウム、または
(5-アミノオキサリル-7-ベンジル-6-メチル-2-プロピルピロロ[1,2-b]ピリダジン-4-イルオキシ)酢酸、
15 から選択されるピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物、その製薬上許容される
塩、またはそれらの溶媒和物。

15. 請求項1～14のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬
組成物。

20 16. sPLA₂阻害剤である請求項15記載の医薬組成物。

17. 炎症性疾患の治療または予防剤である請求項15記載の医薬組成物。

18. 請求項1記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物の治療上効果を示
す量とsPLA₂を接触させることからなるsPLA₂の関与する脂肪酸遊離を
阻害する方法。

25 19. 請求項1記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物の治療上効果を示
す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、炎症性疾患による影響を緩和

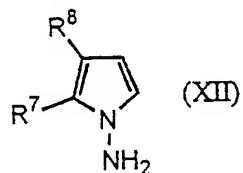
するための哺乳動物を治療する方法。

20. 請求項1記載の化合物または請求項1記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物の有効量を含む医薬組成物の炎症性疾患の治療のための使用。

21. 請求項1記載の化合物または請求項1記載のピロロ[1,2-b]ピリダジン化合物の有効量を含む医薬組成物のsPLA₂による脂肪酸遊離を阻害するための阻害剤としての使用。

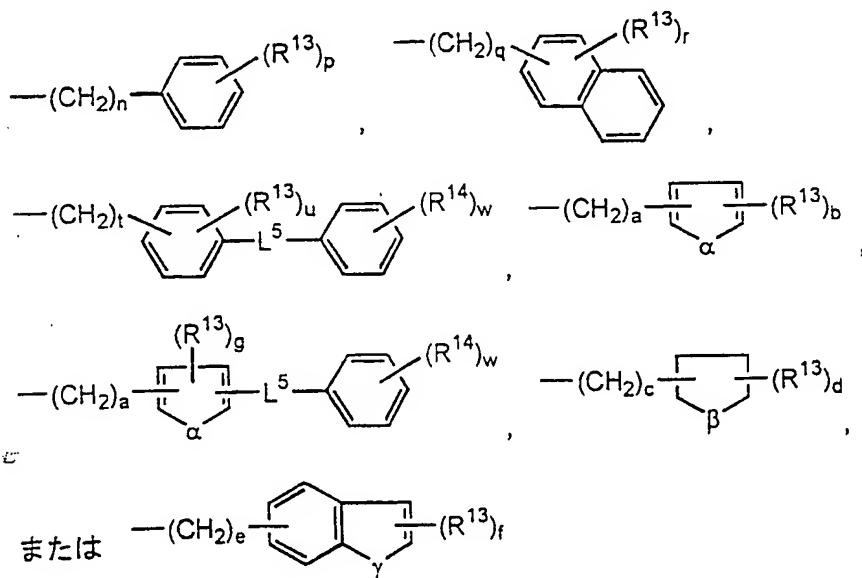
22. 本明細書において実施例として前記に示されているピロロ[1,2-b]ピリダジンsPLA₂阻害剤。

23. 一般式(XII)：



10

[式中、R⁷は、-(CH₂)_m-R¹² (mは1~6の整数、R¹²は(d)式：



(式中、a、c、e、n、q、およびtはそれぞれ独立して0~2の整数、R¹³およびR¹⁴はそれぞれ独立してハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルオキシ、C₁-C₁₀アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、お

15

および C₁ - C₁₀ ハロアルキルから独立に選択される基、 α は酸素原子または硫黄原子、 L^5 は - (CH₂)_v - 、 - C = C - 、 - C ≡ C - 、 - O - 、または - S - 、 v は 0 ~ 2 の整数、 β は - CH₂ - または - (CH₂)₂ - 、 γ は酸素原子または硫黄原子、 b は 0 ~ 3 の整数、 d は 0 ~ 4 の整数、 f 、 p 、および w はそれ 5 ぞれ独立して 0 ~ 5 の整数、 g は 0 ~ 2 の整数、 r は 0 ~ 7 の整数、 u は 0 ~ 4 の整数) で表わされる基、または (e) C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキルオキシ、C₁ - C₆ ハロアルキルオキシ、C₁ - C₆ ハロアルキル、アリール、およびハロゲンからなる群から選択される 1 もしくは 2 以上の置換基で置換された (d) の構成要素) から選択される基；

10 および R⁸ は、C₁ - C₃ アルキル、C₂ - C₃ アルケニル、C₃ - C₄ シクロアルキル、C₃ - C₄ シクロアルケニル、C₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₃ アルキルオキシ、または C₁ - C₃ アルキルテオ]

で表わされる化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/02630A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07D487/04, A61K31/50, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07D471/04, 487/04, A61K31/435, 31/495, 31/50, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/03383, A1 (Eli Lilly and Co.), 8 February, 1996 (08. 02. 96) & EP, 772596, A1	1-17, 22, 23
A	SANJI HAGISHITA, MASAAKI YAMADA, KAZUHIRO SHIRAHASE, TOSHIHIKO, OKADA, YASUSHI MURAKAMI, YUJI ITO, TAKAHARU MATSUURA, MASAAKI WADA, TOSHIYUKI KATO, MASAHICO UENO, YUKIKO CHIKAZAWA, KATSUTOSHI YAMADA, TAKASHI ONO, ISAO TESHIROGI, MITSUAKI OHTANI, "Potent Inhibitors of Secretory Phospholipase A2: Synthesis and Inhibitory Activities of Indorizine and Indene Derivatives", Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 19, p.3636-3658	1-17, 22, 23

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
7 July, 1999 (07. 07. 99)Date of mailing of the international search report
21 July, 1999 (21. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02630

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 18 to 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The chemical structure common to the compounds according to the present invention as set forth in claims 1, etc. and the compounds of the present invention as set forth in claim 23 (a pyrrole ring moiety having nitrogen attached to the nitrogen atom at the 1-position, aralkyl, etc. at the 2-position and alkyl, etc. at the 3-position) is not a novel one (see, *Chemische Berichte*, 1976, Vol. 109, No. 3, p. 1171-1178). Such being the case, the group of inventions as set forth in claims 1, etc. and the invention as set forth in claim 23 do not have technical relevancy to each other including a technical feature clearly indicating contribution to the prior art.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/02630

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D 487/04, A61K 31/50, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D 471/04, 487/04, A61K 31/435, 31/495, 31/50, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/03383, A1 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 8. 2月. 1996 (08. 02. 96) & EP, 7 72596, A1	1-17, 2 2, 23
A	SANJI HAGISHITA, MASAAKI YAMADA, KAZUHIRO SHIRAHASE, TOSHIHIKO, OKADA, YASUSHI MURAKAMI, YUJI ITO, TAKAHARU MATSUURA, MASAAKI WADA, TOSHIYUKI KATO, MASAHIKO UENO, YUKIKO CHIKAZAWA, KATSUTOSHI YAMADA, TAKASHI ONO, ISAO TESHIROGI, MITSUAKI OHTANI, "Potent Inhibitors of Secretory Phospholipase A2: Synthesis and Inhibitory Activities of Indorizine and Indene Derivatives", Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 19, p. 3636-3658	1-17, 2 2, 23

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
07.07.99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
吉住 和之
4 P 9165
電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかつた。

1. 請求の範囲 18-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法である。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1等の発明化合物と請求項2-3の発明化合物に共通する化学構造（1位の窒素原子に窒素が結合し、2位にアラルキル基等を、そして3位にアルキル基等を有するピロール環部分）は新規ではなく（Chemische Berichte, 1976, Vol. 109, No. 3, p. 1171-1178参照）、請求項1等の発明と請求項2-3の発明の間には、先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴を含む技術的な関係がない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。